

Caracterización de medidas de regularidad en señales biomédicas. Robustez a outliers

ANTONIO MOLINA PICÓ

**EDITORIAL
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA**



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DE SISTEMAS Y COMPUTADORES

Tesis Doctoral

Caracterización de Medidas de Regularidad en Señales Biomédicas. Robustez a outliers

Autor: Antonio Molina Picó

Director: Dr. David Cuesta Frau
Departamento de Informática de Sistemas y Computadores
Universidad Politécnica de Valencia

*Escola Politècnica Superior d'Alcoi
Julio de 2014*

Colección Tesis Doctorales

© Antonio Molina Picó

© 2014, de la presente edición: Editorial Universitat Politècnica de València
Telf.: 963 877 012 / www.lalibreria.upv.es

ISBN: 978-84-9048-258-2 (version CD-Rom)

Queda prohibida la reproducción, distribución, comercialización, transformación, y en general, cualquier otra forma de explotación, por cualquier procedimiento, de todo o parte de los contenidos de esta obra sin autorización expresa y por escrito de sus autores.

Resumen

Los sistemas fisiológicos generan señales eléctricas durante su funcionamiento. Estas señales pueden ser registradas y representadas, constituyendo un elemento fundamental de ayuda al diagnóstico en la práctica clínica actual. Sin embargo, la inspección visual no permite la extracción completa de la información contenida en estas señales. Entre las técnicas de procesamiento automático, destacan los métodos no lineales, específicamente aquellos relacionados con la estimación de la regularidad de la señal subyacente. Estos métodos están ofreciendo en los últimos años resultados muy significativos en este ámbito. Sin embargo, son muy sensibles a las interferencias en las señales, ocurriendo una degradación significativa de su capacidad diagnóstica si las señales biomédicas están contaminadas. Uno de los elementos que se presenta con cierta frecuencia en los registros fisiológicos y que contribuye a esta degradación de prestaciones en estimadores no lineales, son los impulsos de corta duración, conocidos en este contexto como *spikes*.

En este trabajo se pretende abordar la problemática asociada a la presencia de *spikes* en bioseñales, caracterizando su influencia en una serie de medidas concretas, para que la posible degradación pueda ser anticipada y las contramedidas pertinentes aplicadas. En concreto, las medidas de regularidad caracterizadas son: *Approximate Entropy* (ApEn), *Sample Entropy* (SampEn), *Lempel Ziv Complexity* (LZC) y *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA). Todos estos métodos han ofrecido resultados satisfactorios en multitud de estudios previos en el procesado de señales biomédicas. La caracterización se lleva a cabo mediante un exhaustivo estudio experimental en el cual se aplican *spikes* controlados a diferentes registros fisiológicos, y se analiza cuantitativa y cualitativamente la influencia de dichos *spikes* en la estimación resultante.

Los resultados demuestran que el nivel de interferencia, así como los parámetros de las medidas de regularidad, afectan de forma muy variada. La principal aportación realizada es que LZC es la medida más robusta del conjunto caracterizado frente a *spikes*, mientras que DFA es la más vulnerable. Además, la capacidad de discernir entre clases de registros permanece en muchos casos, incluso con registros muy contaminados.

Resum

Els sistemes fisiològics generen senyals elèctriques durant el seu funcionament. Aquestes senyals poden ser registrades i representades, formant un element fonamental d'ajuda al diagnòstic en la pràctica clínica actual. Malgrat això, la inspecció visual no permet una completa extracció de la informació continguda. Entre les tècniques de processament automàtic de registres fisiològics, destaquen els mètodes no lineals, específicament aquells relacionats amb l'estimació de la regularitat de la senyal subjacent. Aquests mètodes estan oferint en els últims anys resultats molt significatius en aquest àmbit. No obstant això, són molt sensibles a les interferències en les senyals, havent-hi una degradació significativa de la seva capacitat diagnòstica si les senyals biomèdiques estan contaminades. Un dels elements que es presenta amb certa freqüència en els registres fisiològics i que contribueix a aquesta degradació de prestacions en estimadors no lineals, són els impulsos de petita duració, coneguts en aquest context com *spikes*.

En aquest treball es preten abordar la problemàtica associada a la presència de *spikes* en biosenyals, caracteritzant la seva influència en una sèrie de mesures no lineals concretes, perquè la possible degradació pugui ser anticipada i les contramesures pertinents aplicades. En concret, les mesures de regularitat caracteritzades són: *Approximate Entropy* (ApEn), *Sample Entropy* (SampEn), *Lempel Ziv Complexity* (LZC) y *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA). Tots aquests mètodes han ofert resultats satisfactoris en multitud d'estudis previs en el processament de senyals biomèdiques. La caracterització es duu a terme mitjançant un exhaustiu estudi experimental en el qual s'apliquen *spikes* controlats a diferents registres fisiològics, i s'analitza quantitativa i qualitativament la influència d'aquests *spikes* en l'estimació resultant.

Els resultats demostren que el nivell d'interferència, així com els paràmetres de les mesures de regularitat, afecten de forma molt variada. En general, LZC és la mesura més robusta del conjunt caracteritzat amb *spikes*, mentre que DFA és la més vulnerable. No obstant això, la capacitat de destriar entre classes roman en molts casos malgrat els canvis generats en els valors absoluts d'entropia.

Abstract

Physiological systems generate electrical signals during normal operation. These signals can be recorded and represented, constituting a key element of aid to the diagnosis in current clinical practice. However, the visual inspection of these signals is not enough to extract the important information. Several processing automatic techniques are designed to maximize the quantity and quality of the data from these physiological records. Among all the non-linear methods, those related to the estimation of the regularity of the underlying signals are remarkable. These non-linear methods are offering over the years very significant results in this area. However, they are very sensitive to interferences in signals, having an appreciable degradation of their diagnostic capability if biomedical signals are contaminated. Short impulses show up quite often in physiological records contributing to this degradation. They are known in this context as *spikes*.

This paper is intended to address the problems associated with the presence of *spikes* in biosignals, characterizing its influence on several regularity measures, in order to foresee this degradation and apply the appropriate countermeasure. In particular, the regularity measures characterized are: *Approximate Entropy* (ApEn), *Sample Entropy* (SampEn), *Lempel Ziv Complexity* (LZC) and *Detrended Fluctuation Analysis* (DFA). All these methods have given satisfactory results in the field of biosignal processing. This characterization is carried out through a complete experimental study in which the presence of *spikes* is controlled and applied to different physiological records. After that, the influence from the *spikes* is analysed quantitatively and qualitatively.

The results show that the *spikes* properties, as well as the parameters of the regular measures, affect in different ways. In general, LZC is the more robust measure among all the signals considered and contaminated with *spikes*. DFA is more vulnerable. However, the ability to discern between classes remains in many cases, despite the changes generated in the absolute entropy values.

Agradecimientos

A mi director David Cuesta y a mi compañera Eva Cirugeda. Sin su ayuda y empeño, esto no habría sido posible. Gracias a los miembros del grupo de investigación GIICA por su apoyo.

A mi esposa Mar Albert; gracias por estar a mi lado y animarme con sólo una sonrisa.

A mis padres; gracias por enseñarme que el esfuerzo continuado al final tiene su recompensa.

Índice general

1	Introducción	1
2	Revisión del estado del arte	3
2.1	Introducción al análisis no lineal	3
2.2	Procesado de señales biomédicas	7
2.3	Influencia de <i>outliers</i> : particularización a <i>spikes</i>	12
3	Objetivos	15
4	Métodos	17
4.1	Introducción	17
4.2	Métodos de estimación de regularidad	18
4.2.1	Entropía aproximada (ApEn)	19
4.2.2	Entropía muestral (SampEn).	22
4.2.3	Complejidad Lempel-Ziv (LZC)	26
4.2.4	Análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA)	30
4.3	Técnicas estadísticas de análisis	34
5	Conjunto experimental	39
5.1	Procesos aleatorios sintéticos	40
5.1.1	Proceso armónico.	40
5.1.2	Modelos de ruido	42
5.1.3	Proceso MIX(P)	44
5.1.4	Señales biomédicas sintéticas.	45

5.2 Señales reales	47
5.2.1 Registros RR	48
5.2.2 Electroencefalogramas (EEG)	50
5.2.3 Electrogramas Auriculares (A-EGM)	50
5.3 Generación de outliers: trenes de <i>spikes</i>	52
6 Experimentos y resultados	59
6.1 Metodología experimental	59
6.2 <i>Experimento 1</i> . Influencia de un único spike. Test de consistencia relativa. .	62
6.3 <i>Experimento 2</i> . Influencia de trenes de <i>spikes</i> aleatorios. Test de robustez. .	72
6.3.1 Cantidad (<i>C</i>)	73
6.3.2 Amplitud (<i>A</i>)	76
6.3.3 Duración (<i>D</i>)	77
6.4 <i>Experimento 3</i> . Separabilidad entre clases de señales reales con <i>spikes</i>	79
6.4.1 Fibrilación Auricular	80
6.4.2 EEG.	83
6.5 <i>Experimento 4</i> . Evaluación del generador de spikes.	84
7 Discusión	89
8 Conclusiones	99
8.1 Aportaciones	99
8.2 Líneas futuras	101
8.3 Publicaciones	102
Bibliografía	105
A Variables y procesos aleatorios	121

Índice de figuras

2.1. Ondas, segmentos e intervalos de la señal electrocardiográfica . . .	8
2.2. Ondas electroencefalográficas según el ritmo frecuencial.	10
4.1. Comportamiento de ApEn en función del valor de su parámetro r para distintas señales: ruido blanco (WN), señal sinusoidal (SS) y señal <i>Cross-Chirp</i> (CSS) [1]	22
4.2. Variación de ApEn y SampEn en función de sus parámetros: r y N con $m = 2$. En (a) se presentan ambas medidas en función de r y en (b) se presenta la variación en función de la longitud de la señal N [2].	24
4.3. Mejora de la consistencia relativa de (b) SampEn frente (a) ApEn para procesos MIX(0.1) y MIX(0.9) como una función de r , con $m = 2$ y $N = 1000$. En (a) se representan dos realizaciones del proceso MIX(0.9) (<i>abajo</i>) y MIX(0.1) (<i>arriba</i>) acotadas a una longitud de 25 muestras [2].	25
4.4. Mapa visual que muestra la variación de SampEn en función de los parámetros m y r para registros RR neonatales de duración $N = 4096$ muestras	26
4.5. (a) Señal de velocidad de un atleta (b) señal integrada con ajuste en $l = 500$ muestras (41.66 min) y (c) señal integrada con ajuste en $l = 250$ muestras (20.83 min) [3]	31
4.6. (a) Serie temporal de velocidad de un atleta y (b) la función de fluctuación conseguida al aplicar DFA. En (b) se indican los coeficientes de escalado obtenidos mediante regresión lineal en escalas cortas α_1 y largas α_2 [3].	32

4.7. Ejemplo de curva ROC que evalúa estadísticamente el algoritmo propuesto en [4] y que utiliza LZC para discriminar entre sujetos de control y esquizofrénicos.	36
5.1. Distintos procesos de ruido coloreado. En la columna de la izquierda se presenta su distribución temporal y en la derecha su espectral. (a,b) Ruido blanco gaussiano, (c,d) ruido rosa y (e,f) ruido rojo. . .	43
5.2. Distintas realizaciones del proceso MIX(P) con distinto grado de aleatoriedad. En las gráficas de la izquierda se muestran su representación temporal y a la derecha su representación espectral. Los grados de aleatoriedad son: (a,b) $P = 0.1$, (c,d) $P = 0.3$ y (e,f) $P = 0.7$. Todos los registros representados tienen una duración de $N = 200$ muestras.	46
5.3. (a) Señal ECG sintética de 10 segundos de duración, muestreada a una frecuencia $f_s = 100\text{Hz}$ y una frecuencia cardíaca de 60bpm (b) Señal RR sintética de $N = 1000$ latidos.	47
5.4. En las figuras de la izquierda se muestran tres registros RR pertenecientes a pacientes con problemas cardíacos. En cada gráfica se representa la señal antes (superior) y después (inferior) de tomar la siguiente medicación: (a) encainida (b) flecainida y (c) moricicina. En las gráficas de la derecha se representa el espectro de los registros.	48
5.5. En la línea punteada en azul se representa la secuencia original de un registro RR obtenido al medicar a un paciente con encainida (eb). En rojo, el registro RR resultante tras aplicar un filtro de mediana, con el que se pretende eliminar los latidos ectópicos presentes en la señal original.	49
5.6. Realizaciones temporales y PSD de las 5 clases de interés. Los registros mostrados pertenecen a sujetos de control con (a) los ojos abiertos y (b) cerrados. Los registros en (c,d,e) a sujetos patológicos.	51
5.7. A la izquierda se representan secuencias temporales pertenecientes a las 4 clases de interés (C0, C1, C2 y C3). Las clases C0 y C1 (a,b) indican que la zona es no recomendada para ablación y las clases C2 y C3 (c,d) que sí es recomendada. En las gráficas de la derecha queda representada su PSD.	53

<p>5.8. Secuencias con distinta cantidad de <i>spikes</i> C, amplitud A y duración D. En la gráfica superior se representa $s_1(n)$, señal cuya duración D es de una muestra. La probabilidad de <i>spikes</i> es $p_s = 1\%$ y la amplitud A sigue una distribución $N(0, (20V)^2)$. En la gráfica inferior, $s_2(n)$ se trata de un tren de <i>spikes</i> de menor amplitud $A \sim N(0, (10V)^2)$, mayor número de <i>spikes</i> $C \sim B(1000, 0.05)$ y duración $D \sim B(10, 0.5)$.</p>	54
<p>5.9. (a) Secuencia de un registro ECG generado sintéticamente. En el resto de gráficas de la izquierda se superponen <i>spikes</i> con distintas propiedades. En (c) la secuencia de <i>spikes</i> se define por la VA $C \sim B(1000, 0.01)$. En (e), las VA que la definen son $C \sim B(1000, 0.05)$, $D \sim B(10, 0.05)$ y $A \sim (0, (2V)^2)$. Finalmente en (g), las secuencias contienen mayor cantidad de <i>spikes</i> y son de mayor amplitud: $C \sim B(1000, 0.1)$ y $A \sim (0, (5V)^2)$. En las gráficas de la derecha se representa la PSD correspondiente a cada secuencia de la columna izquierda.</p>	56
<p>6.1. Realizaciones individuales de los distintos PA considerados. En (a,b) se presenta una realización del proceso $S(t)$, $s(t)$. En (c) se presenta $b_1(t)$, una realización del proceso MIX(0,1) y en (d) $b_2(t)$, una realización del proceso WGN. En (d,e) se representa una realización de los procesos combinados, $C_i(t)$, para cada tipo. En (d) se presenta $c_1(t)$, una realización del proceso MIX(0,1) con la secuencia $s(t)$ y en (e) se presenta $c_2(t)$, una realización del proceso combinado WGN con el spike.</p>	64
<p>6.2. Medidas de entropía (a) ApEn y (b) SampEn del proceso WGN antes ($S_2(t)$) y después de superponer un <i>spike</i> ($C_2(t)$), aplicando como parámetro $m = 2$.</p>	66
<p>6.3. LZC del proceso MIX(0.1) $B_1(t)$ y del proceso WGN $B_2(t)$. También se representa la complejidad LZC de los mismos procesos al superponer un spike: $C_1(t)$ y $C_2(t)$.</p>	68
<p>6.4. Función $\log_{10}(F(l))$ vs $\log_{10}(l)$ para el proceso (a) MIX(0.1) y (b) WGN. Los círculos pertenecen al proceso base (sin spike) y los triángulos al proceso base tras superponer el spike $S(t)$. En el caso MIX, las flechas indican el punto de <i>crossover</i>. En el caso del proceso MIX(0,1), se representa la señal integrada $y(k)$ y la tendencia local $y_g(k)$ para las escalas (c) $l=10$ y (d) $l=35$. El orden de integración aplicado es $\rho = 2$.</p>	70

6.5. Variación según la probabilidad de spikes p_s de (a) ApEn (b) SampEn (c) LZC (d, e) DFA. Los procesos representados son MIX(P), con $P = \{0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6 \text{ y } 0.8\}$. La línea negra discontinua marca la complejidad del tren de <i>spikes</i>	75
6.6. Influencia en DFA de la amplitud y duración de spikes añadidos al proceso ruido rojo (RN). En (a) se representa la función de fluctuación obtenida en función de distintas amplitudes de spikes ($K = \{1, 2, 3, 4\}$). En (b), la función de fluctuación al modificar la duración de los spikes ($p_D = \{0.1, 0.3, 0.5, 0.7\}$).	77
6.7. Influencia de la amplitud (izquierda) y duración (derecha) de los spikes en (a, b) ApEn (c, d) SampEn (e, f) LZC (g, h) DFA. Los procesos base representados son ruido blanco gaussiano $WN(t)$, rosa $PN(t)$ y rojo $RN(t)$. La cantidad de spikes introducidos es $p_s = 2\%$	78
6.8. Gráficas obtenidas de la función de fluctuación $\log(F(l))$ vs. $\log(l)$ tras aplicar DFA a las señales: (a) FA perteneciente a la clase C0 con registros no fraccionados y (b) secuencia EEG tomada a un sujeto de control con los ojos abiertos.	80
6.9. En la columna de la izquierda se representa la regularidad obtenida ($\mu \pm 2\sigma$) en cada medida al superponer <i>spikes</i> a las señales de FA. En la derecha, las curvas ROC aplicadas a las clases RA y NRA, según cantidad de <i>spikes</i> : en rojo sin <i>spikes</i> ; azul ($p_s = 1\%$); cyan ($p_s = 5\%$) y magenta ($p_s = 10\%$).	82
6.10. En la columna de la izquierda se representan la regularidad obtenida ($\mu \pm 2\sigma$) en cada medida al superponer <i>spikes</i> a los registros EEG. En la columna derecha, las curvas ROC obtenidas en pacientes sanos y patológicos según cantidad de <i>spikes</i> : en rojo sin <i>spikes</i> ; azul ($p_s = 1\%$); cyan ($p_s = 5\%$) y magenta ($p_s = 10\%$).	85
6.11. Regularidad obtenida ($\mu \pm 2\sigma$) de (a) ApEn (b) SampEn (c) LZC y (c) DFA al aplicar los métodos en registros RR pertenecientes a pacientes antes y después de ser medicados. Los spikes reales son filtrados y posteriormente se superponen spikes sintéticos en distintas cantidades: $p_s = \{1\%, 5\%, 10\%\}$	86
6.12. En color negro se representan los valores obtenidos al aplicar las medidas de entropía (a) ApEn, (b) SampEn, (c) LZC y (d) DFA a los registros RR originales sin filtrar. En azul se representan los valores de entropía y complejidad de trenes de spike sintéticos generados con distintas probabilidades de spike. En color rojo, la evolución de los valores obtenidos tras filtrar los spikes a los registros RR originales y superponer los trenes de spike sintéticos generados.	87

A.1. Representación de una selección de valores que siguen una PDF específica, a partir de los valores del rectángulo que siguen una distribución uniforme. 122

Índice de tablas

6.1. Valores de entropía ApEn y SampEn con $m = 2$ y $r = 0.2$. A y B representan el número de matches encontrados de longitud m y $m + 1$ respectivamente. Se muestra el valor medio y desviación obtenidas tras ejecutar varias simulaciones. Los cuatro procesos considerados son: $B_1(t)$ y $C_1(t)$ que corresponden al proceso MIX(0.1) antes y después de superponer el spike y los procesos $B_2(t)$ y $C_2(t)$ correspondientes al proceso WGN.	67
6.2. Valores de LZC con $\beta = 2$ y $\beta = 3$ para los 4 procesos considerados: $B_1(t)$ que consiste en un proceso MIX(0.1), $C_1(t)$ que es el mismo proceso MIX al superponer un spike, $B_2(t)$ que se trata de un proceso WGN y $C_2(t)$, que es el proceso WGN al superponer el spike. $c(n)$ representa el valor de subsecuencias encontradas, a partir del cual se obtiene el valor de complejidad.	69
6.3. Coeficientes α_1 y α_2 del proceso MIX y α del proceso WGN antes ($B_i(t)$) y después $C_i(t)$ de superponer el <i>spike</i> $s(t)$	71
6.4. Valores obtenidos al aplicar $ApEn(2, 0.2, 1000)$ a tres PA con distinto grado de aleatoriedad. V y U representan el número de <i>matches</i> encontrados de tamaño m y $m + 1$. Los valores de ϕ_m y ϕ_{m+1} indican la media de los logaritmos obtenidos a partir de V y U. Respecto a los procesos, $B_1(t)$ se trata de un proceso armónico simple MIX(0) y $C_1(t)$ el mismo proceso con el tren de <i>spikes</i> superpuestos. El proceso $B_2(t)$ se trata de un proceso MIX(0.3). $C_2(t)$ es la versión combinada con spikes. Los procesos $B_3(t)$ y $C_3(t)$ son la versión base y combinada de un proceso MIX(0.8)	73

6.5. Parámetros obtenidos al aplicar DFA a un proceso ruido rojo (RN) con spikes añadidos de distinta duración $p_D = \{0.1, 0.3, 0.5, 0.7\}$ (figura 6.6.b). α representa el coeficiente de correlación obtenido al aplicar mínimos cuadrados. α_1 y α_2 son los coeficientes de correlación en escalas cortas y largas. CR representa el punto de crossover.	79
6.6. Resultado del test paramétrico T-Test2 que evalúa la separabilidad entre los dos grupos de estudio RA y NRA. Los valores representados son la probabilidad de rechazo de la hipótesis nula que ambos conjuntos pertenecen a una distribución normal con la misma media y varianza. En cursiva se representa cuando la hipótesis es rechazada con una probabilidad mayor del 5%.	81
6.7. Área bajo la curva (AUC) para distinta cantidad de <i>spikes</i> . Los resultados en negrita indican que el test es muy satisfactorio y la medida es capaz de segmentar con alta probabilidad ($p > 0.9$) entre las clases RA y NRA. En letra cursiva, cuando no es capaz.	81
6.8. Área bajo la curva (AUC) para distinta cantidad de <i>spikes</i> . Los resultados en negrita indican que el test es satisfactorio y la medida es capaz de segmentar con alta probabilidad entre clases.	84
6.9. Valores de entropía ($\mu \pm 2\sigma$) obtenidos al aplicar ApEn y SampEn a sujetos de control en registros EEG.	84

Lista de abreviaturas

Acrónimos de señales

A-EGM	<i>Atrial Electrogram</i>
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
FA	Fibrilación Auricular
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
NRA	No Recomendado para Ablación
RA	Recomendado para Ablación
WGN	<i>White Gaussian Noise</i>

Acrónimos de las medidas de regularidad

AMI	<i>Auto-Mutual Information</i>
ApEn	<i>Approximate Entropy</i>
KS	<i>Kolmogorov-Sinai</i>
LZC	<i>Lempel-Ziv Complexity</i>
MI	<i>Mutual Information</i>
MSE	<i>Multi-Scale Entropy</i>
RSE	<i>Rényi Square Entropy</i>
SampEn	<i>Sample Entropy</i>
ShEn	<i>Shannon Entropy</i>
SpecEn	<i>Spectral Entropy</i>

Otros acrónimos

AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
AUC	<i>Area Under Curve</i>
CDF	<i>Cumulative Distribution Function</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i>
JB	<i>Jarque-Bera Test</i>
PA	Proceso Aleatorio
PDF	<i>Probability Distribution Function</i>
PSD	<i>Power Spectral Density</i>
ROC	<i>Receiving Operating Characteristics</i>
TT	<i>Student T-Test</i>
TT2	<i>T Test 2</i>
UT	<i>Mann-Whitney U Test</i>
VA	Variable Aleatoria

Capítulo 1

Introducción

La ingeniería biomédica es una actividad interdisciplinar que trata de estudiar y buscar una aplicación de los principios de la ingeniería a las ciencias de la vida. Una de estas aplicaciones es la de analizar señales fisiológicas como ayuda en el diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades [5]. De hecho, actualmente es difícil imaginar una situación en la que enfermedades del corazón, el cerebro o los músculos sean diagnosticadas sin tener en cuenta información derivada de señales bioeléctricas asociadas.

Debido al coste temporal de su aplicación, muchas de las señales biomédicas registradas exhiben una dinámica caótica. Los métodos de análisis visual o técnicas lineales no son suficientes en ocasiones debido al coste temporal o a que la información relevante puede estar enmascarada por artefactos ruidosos. Las medidas de regularidad son técnicas de procesado no lineal capaces de revelar información clínica que permanece oculta en la dinámica del sistema. La utilidad de estas medidas como una ayuda al diagnóstico ha quedado demostrada en diversos entornos como la neurología [6, 7, 8], cardiología [9, 10, 11, 12], endocrinología [13], neonatología [14, 15] y genética [16, 17].

Desde hace ya tiempo, existe un esfuerzo continuado de la comunidad científica para interpretar mejor los resultados obtenidos al aplicar las distintas medidas de regularidad. Se han realizado diferentes análisis con el objetivo de caracterizar cómo afectan a dichas medidas las propiedades intrínsecas de la señal, tales como su longitud, contenido frecuencial o ancho de banda. En la misma línea de investigación, otros estudios han demostrado que estas medidas se encuentran muy influenciadas por factores externos como el ruido aleatorio o la pérdida de muestras.

Las señales biomédicas incluyen frecuentemente valores atípicos u *outliers*. Entre estos fenómenos destacan los impulsos de corta duración, cuya influencia se pretende caracterizar en esta tesis. En la terminología del procesado de señales, estos impulsos reciben el nombre de *spikes*. Pueden aparecer debido a fallos electrónicos del sensor, interferencias externas al dispositivo médico, marcapasos o simplemente errores en el procesado de la señal. Aunque los *spikes* pueden ser filtrados, esta solución no siempre es factible debido a que al filtrar se puede estar eliminando características importantes de la señal [18].

En esta tesis se pretende realizar un análisis exhaustivo de cómo afectan estas interferencias a las distintas medidas de regularidad. El autor intenta seguir los estudios iniciados por el Dr. Ing. David Cuesta Frau referentes al tratamiento automático de señales biomédicas.

Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio Español de Ciencia e Innovación mediante los proyectos de investigación TEC2008-05871 y TEC2009-14222 [19].

Capítulo 2

Revisión del estado del arte

2.1 Introducción al análisis no lineal

El estado de un sistema dinámico en un instante dado puede representarse por un punto en un *espacio de fases*. Si el sistema tiene n variables dinámicas, dicho estado se representaría por un punto en un espacio Euclidiano de n dimensiones (R^n) [20]. Como estas variables modifican su valor para cada instante temporal, cada punto forma una trayectoria en el espacio de fases, denominado *atractor*. Un péndulo simple, cuando oscila genera una trayectoria periódica, cuyo periodo depende de su longitud y de la gravedad. Como en este caso, las variables que determinan el estado del péndulo en un instante temporal son la posición y su velocidad, es suficiente con un espacio de fases bidimensional para describir su trayectoria [21].

En el año 1991, Takens [22] proporciona las condiciones a partir de las cuales un sistema dinámico puede ser reconstruido analizando una serie de trayectorias o atractores. La reconstrucción mantiene las propiedades del sistema dinámico que no se modifican ante cambios suaves en las coordenadas y no mantiene la forma geométrica de las estructuras en el espacio de fases. Para obtener las trayectorias, es necesario emplear coordenadas retrasadas y realizar un proceso de embebido que consiste en transformar las señales unidimensionales en el espacio de fases de n dimensiones. Es importante diferenciar entre las dimensiones del espacio de fases que contiene el atractor (valores enteros y positivos) y la dimensión del propio atractor que puede tomar valores no enteros.

La complejidad de un atractor se refleja en su dimensión. El sistema atractor más conocido es el denominado Atractor de Lorenz [23], cuya dimensión fractal es ligeramente superior a 2. Las ecuaciones que lo definen utilizan tres parámetros ($a, b, c \in R+$), cuyos valores permiten que el atractor de Lorenz pueda exhibir

un comportamiento caótico o mostrar órbitas periódicas. La forma de mariposa obtenida para $a = 10$, $b = 99.96$ y $c = 8/3$ pudo haber inspirado el conocido *efecto mariposa*, cuyo concepto se emplea en Teoría del Caos.

La evolución impredecible de muchos sistemas no lineales se ha denominado **caos**. Este fenómeno ocurre por ejemplo en osciladores mecánicos, reacciones químicas o fluidos calentados. Los sistemas caóticos se caracterizan principalmente porque no repiten su comportamiento pasado y porque a pesar de eso, siguen unas ecuaciones, que conociendo las condiciones iniciales del sistema, permiten describir su comportamiento matemáticamente [24]. Los sistemas caóticos, en los que no se tenga conocimiento de sus condiciones iniciales, convergen a los sistemas aleatorios, pero no son exactamente iguales, ya que el origen de la irregularidad en ambos es diferente. La irregularidad es una característica intrínseca de la dinámica del sistema, independientemente de las influencias externas.

Para estimar la dimensión de un atractor se utiliza normalmente la *Dimensión de Correlación* D_2 que cuenta el número de puntos separados una distancia menor que un determinado umbral r en el espacio de fases [25]. D_2 revela el número de variables necesarias para describir la dinámica de un sistema y, por tanto, se trata de una medida de la complejidad del proceso estudiado. Existen multitud de estudios que utilizan este algoritmo como método de análisis de señales fisiológicas, principalmente electroencefalogramas (EEG), como en [26] y en [27], para estudiar el comportamiento del cerebro durante el sueño, o en el análisis de diversas patologías, como en [28], donde se encuentran diferencias claras entre pacientes esquizofrénicos y sujetos de control. En [29] se detectaron diferencias entre pacientes epilépticos y sanos.

Los *Exponentes de Lyapunov* también han sido utilizados para obtener la complejidad de sistemas no lineales ya que cuantifican la separación media exponencial entre trayectorias cercanas. Un sistema dinámico, en el que su espacio de fases se define en R^n , tiene asociados n exponentes de Lyapunov, ordenados de mayor a menor ($\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_n$). El máximo exponente de Lyapunov λ_1 indica cómo de complejo es el sistema no lineal. La principal ventaja de utilizar Lyapunov (λ_1) frente a la dimensión de correlación de Grassberger y Procaccia D_2 [25, 30], es que el segundo obtiene un valor estático y geométrico de la complejidad, mientras que λ_1 representa un método relativamente dinámico. En [31] se calcula λ_1 en registros intracraneales para distinguir los diferentes estados de epilepsia. En [32] se usa para clasificar las distintas fases del sueño.

En el campo de la teoría de la información, Shannon introduce en el año 1948 el concepto de entropía [33]. La entropía refleja la incertidumbre media de la información recogida en un evento. Según esta definición, los sucesos que son más inciertos, contienen más información que los más predecibles y, por tanto, una mayor entropía asociada.

La entropía de Shannon puede entenderse como un parámetro estadístico obtenido, a partir de una distribución de probabilidad [34]. Shannon define la entropía de una variable aleatoria discreta X con posibles valores $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ y la función de densidad de probabilidad $f_X(x_i)$ como:

$$H(X) = - \sum_i f_X(x_i) \ln(f_X(x_i)) \quad (2.1)$$

Posteriormente, en 1955, Kolmogorov y Sinai presentaron en [35] la denominada *Entropía KS*, que extendía el concepto de la entropía de Shannon a los sistemas dinámicos. Esta nueva perspectiva utiliza el concepto de entropía como medida de *regularidad* y asocia que los procesos de carácter aleatorio, disponen una entropía muy alta debido a que cada punto nuevo que llega, posee tanta información como el punto anterior. Al contrario ocurre con los procesos deterministas en los que la trayectoria está determinada por una función matemática, de forma que nuevos puntos temporales aportan muy poca información [36].

En el año 1979 se introdujo la *Entropía Espectral* (SpecEn), basada en calcular la entropía mediante la transformada de Fourier [37]. Señales con un ancho de banda amplio tenían asociadas una entropía espectral alta. SpecEn se ha utilizado en multitud de análisis de señales biomédicas, como por ejemplo para monitorizar la profundidad de la anestesia en pacientes [38] o monitorizar la actividad cerebral en pacientes en coma [39]. Los análisis basados en entropía supusieron una mejora sustancial respecto a las medidas existentes anteriores en aplicaciones biomédicas, ya que métodos de complejidad como D_2 y λ_1 son poco aconsejables con señales cortas [40] y las series deben ser estacionarias [25].

Algunos estudios iniciales aplicaron medidas de entropía a señales de ritmo cardíaco con el fin de encontrar diferencias entre neonatos sanos y enfermos [41, 42]. En dichas investigaciones se mantenía la hipótesis de que los bebés sanos generaban latidos más aleatorios y por tanto, la regularidad era menor que en el caso de los neonatos enfermos. El principal reto era desarrollar una fórmula adecuada para cuantificar el nivel de regularidad de las secuencias en un único valor.

En el año 1991, Pincus encuentra en [42] que la entropía KS obtiene buenos resultados en aplicaciones prácticas con sistemas dinámicos de larga duración, pero que en ocasiones los resultados son confusos en modelos generales. Esto se debe a que la entropía KS no fue desarrollada para sistemas caóticos y la entropía diverge ante señales ruidosas y/o de corta duración. Debido a esto, Pincus decide introducir una nueva medida de entropía denominada *Entropía Aproximada* (ApEn), con el objetivo de obtener una fórmula que permita diferenciar conjuntos de datos y que los resultados de entropía sean validos en procesos aleatorios, deterministas, con ruido de fondo, de corta o larga duración o ante cualquier señal que se pueda obtener como una combinación de las anteriores. ApEn se basa en el análisis

de subsecuencias, de forma que cuantas más subsecuencias repetidas o *matches* aparecen en dicha serie temporal, tanto menor es su entropía.

Un inconveniente de ApEn es que el algoritmo introduce un sesgo al comparar una subsecuencia con ella misma. Esta práctica se introdujo por Eckmann y Ruelle para evitar que se produzca el cálculo indeseado $\ln(0)$. Richman y Moorman se dan cuenta en [2] de que ese sesgo hace que ApEn tenga ciertas debilidades. Por una parte, ApEn depende fuertemente del tamaño de la serie temporal y por otra parte, se trata de una medida poco consistente. Si la entropía calculada es mayor en una señal que en otra, debería serlo para todas las condiciones testeadas. Para evitar ese sesgo, ambos autores introdujeron la *Entropía muestral* (SampEn).

La *Información Mutua* (MI) es otra medida de regularidad derivada de la entropía que mide la reducción en la incertidumbre de una VA X , debido al conocimiento de otra VA Y . Se trata de una medida siempre positiva, cuyo valor máximo se obtiene cuando ambas series temporales son idénticas. El concepto se extrapola a una única señal, recibiendo el nombre de Auto-Información Mutua (AMI). La AMI indica hasta qué punto es posible predecir una señal en el futuro, a partir de las muestras presentes. La AMI puede verse como una versión no lineal de la función de autocorrelación [43]. En el campo de análisis de señales biomédicas, se ha empleado como método para medir semejanzas entre el sistema respiratorio y cardiovascular [44] o entre el ritmo cardíaco y la presión sanguínea [12].

Posteriormente apareció el concepto de complejidad en el ámbito de sistemas biológicos, los cuales exhiben precisamente una dinámica compleja. Esto es debido a que sus características estadísticas son no estacionarias e irregulares. La complejidad es una medida que permite caracterizar el orden o desorden y la aparición de patrones espacio-temporales de actividad en una secuencia [45]. También es un indicador, hasta cierto punto, del parecido de la señal analizada a una secuencia aleatoria. El concepto de regularidad como una propiedad cuantificable de una señal fue introducido por Pincus en [46].

El algoritmo de *Complejidad Lempel-Ziv* (LZC) tenía el nombre inicial LZ76 debido a que fue introducido por Abraham Lempel y Jacob Ziv en el año 1976 [47]. Originalmente fue creado como una medida que relacionaba la complejidad con la construcción gradual de nuevos patrones. Esta nueva propuesta no pretende ofrecer una medida absoluta de la complejidad. El criterio se demuestra robusto al comparar secuencias aleatorias de Bruijn [48], con secuencias cuyo origen es una fuente ergódica cuya entropía normalizada es menor que la unidad. Aunque la mayoría de estudios realizados referentes al algoritmo LZ tienen fines de compresión y codificación de datos [49, 50], estudios recientes han aplicado el algoritmo como medida de complejidad. La idea fundamental es utilizar técnicas que mapean una serie temporal en una secuencia de símbolos manteniendo su dinámica. La robustez de la representación simbólica frente a ruido de pequeña amplitud es realmente apreciable [51].

El método de complejidad *Análisis de fluctuaciones sin tendencias* (DFA) permite estudiar las propiedades de correlación en series temporales de largo alcance. El método fue propuesto por Peng en [52] para detectar correlaciones en registros RR. Peng observó que los registros RR son no estacionarios y que los cambios producidos puedan deberse al propio comportamiento dinámico y no lineal del sistema o a cambios en las condiciones del entorno. Las ventajas del método frente a métodos convencionales como la entropía espectral es que proporciona información acerca de la correlación de la señal en diferentes escalas.

Aunque se tratan de métodos poco utilizados, la gama de medidas de regularidad existentes actualmente es muy amplia. Además de los mencionados anteriormente, destacamos la entropía en múltiples escalas (MSE) [53, 54], el coeficiente de la entropía muestral (CosEn) [55], la entropía de Renyi (RSE) [56], la entropía multifractal [57] o la entropía Wavelet [58].

2.2 Procesado de señales biomédicas

Tal y como se ha descrito, el análisis de la complejidad de señales temporales se ha aplicado a multitud de registros fisiológicos. Varios autores han propuesto que las enfermedades, la disfunción de órganos y la vejez están asociados a una disminución de la complejidad, mientras que estados saludables exhiben cierto grado de aleatoriedad y, por tanto, de mayor complejidad [2, 59, 60, 61].

La mayoría de estudios previos utilizan señales eléctricas que son tomadas normalmente de forma no invasiva. Algunas de estas señales reflejan actividades espontáneas, mientras que otras necesitan una estimulación externa. La mayoría corresponden a señales que registran la actividad del corazón (electrocardiogramas) y del cerebro (electroencefalogramas). Las propiedades de estas señales requieren utilizar diferentes técnicas de procesado. En algunos casos se puede dar un diagnóstico analizando una única señal, mientras que en otros casos es necesario estudiar un conjunto de señales compuestas.

El **electrocardiograma (ECG)** refleja la actividad eléctrica del corazón y se obtiene al aplicar electrodos en la piel y en distintas partes del cuerpo: pecho, brazos y piernas. Con cada latido, se genera un impulso que viaja a través del corazón y causa que el músculo del corazón se contraiga y bombee la sangre. Realmente, la contracción es disparada por un conjunto de células conocido como *nodo sinusal* que es el principal marcapasos del corazón. Cada ciclo cardíaco se compone de dos fases: activación y recuperación; conocidas en términos eléctricos como despolarización y repolarización. Las ondas características del ECG aparecen en estas fases (figura 2.1). Si aparecen entre las deflexiones se denominan *segmentos*, mientras que las distancias entre ondas se llaman intervalos. En un ciclo cardíaco normal se distinguen las siguientes ondas, intervalos y segmentos:

- Onda P: Refleja la despolarización de la aurícula izquierda y derecha.
- Complejo QRS: Refleja la despolarización de los ventrículos izquierdo y derecho.
- Segmento ST: Representa el intervalo en que los ventrículos permanecen activos, en un estado de despolarización.
- Onda T: Refleja la repolarización ventricular.
- Intervalo RR: Representa la duración de un ciclo cardíaco ventricular, medido entre dos ondas R sucesivas. El intervalo RR es el que determina el ritmo cardíaco y se usa para caracterizar diferentes arritmias.
- Intervalo PQ: Es el intervalo entre que empieza la despolarización ventricular y empieza la despolarización ventricular.
- Intervalo QT: Marca el tiempo entre que empieza la despolarización ventricular y finaliza la repolarización.

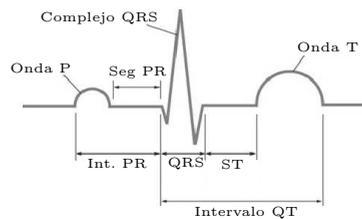


Figura 2.1: Ondas, segmentos e intervalos de la señal electrocardiográfica

En [62] se aplican diferentes técnicas de análisis no lineal en ECG en busca de arritmias y otras patologías. Cuando la generación o conducción de los impulsos eléctricos es defectuosa, se producen las arritmias, que pueden deberse a ritmos demasiado lentos (bradicardia) o demasiado rápidos (taquicardia). En [63] se demuestra que un decremento en ApEn está asociado a una disfunción ventricular (infarto de miocardio, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.). También en [11] se utiliza ApEn para cuantificar diferencias notables entre fibrilación ventricular y el ritmo sinusal. Alcaraz y Zhang [64, 65] utilizan SampEn y LZC para detectar episodios de taquicardia. También Peng [66] aplica DFA para distinguir entre pacientes sanos y pacientes que han sufrido infartos cardíacos severos debido a una disfunción ventricular izquierda.

Pincus y Lake utilizan ApEn y SampEn respectivamente para discriminar registros pertenecientes a bebés sanos y los que han padecido el síndrome de muerte súbita

(SIDS) [46, 67]. En [15] los sujetos enfermos padecen capítulos de hipertensión pulmonar (PPH), problemas respiratorios e infartos. En [68] se analizan mediante SampEn una serie de registros RR e intervalos QT para discriminar entre diferentes estados fisiológicos: reposo, respiración forzada y realización de ejercicios físicos.

En algunos casos interesa estudiar la actividad cardíaca focalizada en alguna zona concreta, como por ejemplo en las aurículas. Los registros obtenidos en este caso se denominan electrogramas auriculares (A-EGM) y sus análisis suelen tener como objetivo primordial el diagnóstico de arritmias [69]. En [70] se aplica la Entropía de Shannon (ShEn) y la entropía KS para realizar la identificación automática de si la zona de donde provienen los A-EGM es recomendable para ablación.

El **electroencefalograma (EEG)** refleja la actividad eléctrica del cerebro registrada al colocar una serie de electrodos sobre el cuero cabelludo. También puede ser registrada durante una operación de cirugía al colocar los electrodos directamente en la superficie del cerebro. La posición de los electrodos no es aleatoria y se determina por la norma 10/20 de la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía [71].

Las señales registradas tienen una amplitud desde unos pocos microvoltios hasta aproximadamente $100\mu V$ y un contenido frecuencial entre 0.5 y 40 Hz. Los ritmos electroencefalográficos (figura 2.2) pueden clasificarse en 5 bandas distintas de frecuencias:

- Ritmo Delta ($< 4Hz$). Aparece normalmente durante la fase de sueño profunda y se caracteriza por tener gran amplitud.
- Ritmo Theta ($4 - 7Hz$). Aparece en la fase de somnolencia y en ciertas fases del sueño.
- Ritmo Alpha ($8 - 13Hz$). Suele darse en sujetos que están relajados y despiertos con los ojos cerrados. Su amplitud es mayor en regiones occipitales.
- Ritmo Beta ($14 - 30Hz$). Es un ritmo rápido y de baja amplitud. Está asociado a una corteza cerebral activada y puede observarse también en ciertas fases del sueño. Se observa principalmente en las regiones centrales y frontales del pericráneo.
- Ritmo Gamma ($> 30Hz$). Se asocia a un estado de procesamiento de información activo de la corteza cerebral. Se puede observar por ejemplo al mover los dedos.

Las dos aplicaciones clínicas más importantes del estudio de los EEGs son la epilepsia y los desórdenes del sueño. Una persona epiléptica sufre ataques en los que aparecen repentinas ráfagas de actividad eléctrica cerebral. Algunos ataques epilépticos son difíciles de observar y resultan en pequeñas confusiones mentales,

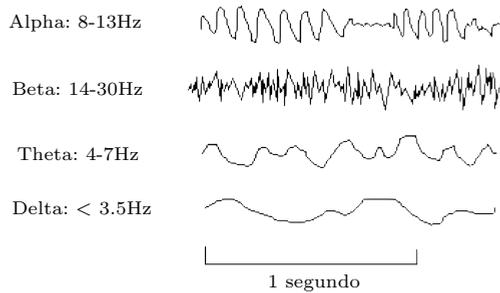


Figura 2.2: Ondas electroencefalográficas según el ritmo frecuencial.

pero otros provocan la pérdida del conocimiento. En [72, 73] se aplican tanto técnicas de entropía (ApEn y SampEn) como la complejidad LZC para poder detectar posibles ataques epilépticos.

Los desórdenes del sueño pueden clasificarse en distintos grupos según la causa que los produce. Los más comunes son el *insomnio*, *hipersomnia*, *desórdenes en el ritmo circadiano* y *parasomnia*. En [74] se aplica DFA en registros EEG y se observa una discriminación clara entre las distintas fases del sueño y cuando se está despierto. En [8, 75] se aplica ApEn y DFA respectivamente con el objetivo de detectar la profundidad de la anestesia aplicada a los pacientes. Se observan grandes diferencias entre los estados despierto, sedado y anestesiado.

También se han utilizado registros EEG en el estudio de pacientes que sufren enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer [6, 76, 77], la enfermedad de Parkinson [78], u otras como la depresión o la esquizofrenia [4]. En [79] se somete a un grupo de bebés recién nacidos a varias situaciones emocionales con sus madres y se encuentran diferencias significativas entre ellas al aplicar tanto SampEn como LZC.

En [80] se aplican diferentes técnicas para describir ciertos aspectos de la función cerebral y se realiza un análisis del efecto de las drogas en el cerebro. En [81] se demuestra cómo el consumo del alcohol introduce más aleatoriedad en los procesos neuronales.

Pese a que existe una multitud de estudios referentes a registros ECG y EEG, también hay muchos que analizan otras señales fisiológicas que también aplican medidas de regularidad para encontrar diferencias entre grupos de sujetos:

- **Secuencias de ADN.** Son una cadena de letras que representan la estructura de una molécula y constituyen la información genética de los seres vivos. El desarrollo de la secuenciación del ADN ha acelerado significativamente la investigación en la biología y en aplicaciones como la investigación forense.

Hoy es posible conocer la secuencia de cualquier fragmento de ADN mediante dos métodos: el químico y el enzimático. En [16] se aplican medidas de complejidad (LZ y DFA) para encontrar estructuras que se repiten y correlaciones a largo plazo en secuencias de ADN. En [82] se descubren estructuras relacionadas con la región reguladora de la hormona del crecimiento humano.

- **Presión arterial.** La presión arterial mide la fuerza con la que la sangre, impulsada por el ventrículo izquierdo, fluye en el interior de las arterias. Según el estado del corazón, la presión medida se denomina sistólica o diastólica. En [83, 84] se analizan registros de presión arterial (LZC y DFA) ante cambios fisiológicos como hemorragias, los efectos de mantener una postura correcta, hacer ejercicio o la vejez.
- **Electromiogramas (EMG).** Los electromiogramas registran la actividad eléctrica de los músculos. En [85] se utiliza DFA para realizar una clasificación según los movimientos realizados en las extremidades superiores. En [86] se aplica LZC para caracterizar la complejidad en electromiografías uterinas.
- **Señales de glucemia.** Contienen la concentración de glucosa en la circulación sanguínea. El cuerpo humano experimenta problemas tanto por niveles bajos de azúcar (hipoglucemia), como por niveles altos (hiperglucemia). La enfermedad asociada a la hiperglucemia recibe el nombre de *diabetes mellitus* y afecta tanto a órganos como a tejidos. Churrua aplica DFA a señales de glucosa y expone las razones por las que DFA es una buena técnica para medir la complejidad en este tipo de señales [87]. En [88, 89] se demuestra cómo DFA separa entre pacientes diabéticos y no diabéticos. En sujetos diabéticos, los registros están correlados positivamente en escalas cortas ($< 2h$) y negativamente correlados en escalas altas. Por contra, en sujetos diabéticos y en escalas altas, los registros están correlados positivamente, lo que indica una falta de regulación de glucosa a largo plazo. En [59] se aplica el método DFA a registros de glucosa obtenidos con pacientes que se encuentran graves y en la unidad de cuidados intensivos. El estudio encuentra diferencias entre los grupos de supervivientes y no supervivientes. Una disminución en la complejidad de las series glucémicas se asocian con una mayor mortalidad.
- **Presión intracraneal.** Estos registros contienen información de la presión en el interior del cráneo. El aumento o disminución de la presión normal (existe un equilibrio entre el cráneo y los componentes internos) se considera una patología y compromete la correcta perfusión del tejido cerebral. En [90] se aplica DFA a pacientes con lesiones cerebrales traumáticas.

2.3 Influencia de *outliers*: particularización a *spikes*

La forma de comunicación más habitual entre dos neuronas es de tipo químico. La neurona presináptica libera unas sustancias químicas complejas denominadas neurotransmisores, que atraviesan el vacío. Si la neurona postsináptica posee en las dendritas canales sensibles a los neurotransmisores, los fijaran y permitirán el paso de iones a través de la membrana. Estas corrientes iónicas provocan pequeños potenciales o excitadores, que si se generan en suficiente cantidad, se provoca una despolarización brusca de la neurona, pasando de un potencial de reposo de -60mV a 50mV . Este proceso constituye la generación de un potencial de acción, también denominado *spike*. La frecuencia de disparo (aparición de *spikes*) oscila entre 1 y 100 pulsos por segundo, aunque algunas neuronas pueden llegar a los 500 durante pequeños periodos de tiempo.

Los *trenes de spikes* (sucesión de impulsos) que son generados por las neuronas pueden presentar correlaciones en el tiempo y a través de diferentes neuronas. Es por tanto esencial contar con métodos de generación de trenes de *spikes* artificiales que puedan simular el comportamiento de los sistemas neuronales. En [91] se muestra cómo generar trenes de *spikes* usando un modelo gaussiano multivariable. En [92] se generan trenes de *spikes* de dos formas diferentes, como procesos de Poisson no homogéneos y cómo subconjuntos de trenes de *spikes* escogidos aleatoriamente. Heeger realiza en [93] un generador de *spikes* más completo, donde se tiene en cuenta parámetros como el tiempo entre *spikes* (ISI o *Inter-Spike Interval*), su localización o el patrón utilizado.

Aunque en la mayoría de artículos, los *spikes* son generados por su similitud con las señales neuronales, en otros como en [14, 15, 94] los *spikes* aparecen en señales de ritmo cardíaco (HR) como deceleraciones transitorias, diagnosticando una posible sepsis en pacientes neonatales. En [15] se postula que SampEn tiene un mal comportamiento ante los *spikes* debido a que éstos aumentan de forma considerable la varianza de la señal, la cual es la base para la decisión de encontrar similitudes entre patrones. A partir de dicha postulación, el término *estacionariedad* toma importancia en la aplicación de medidas de regularidad, ya que algunas medidas sólo pueden aplicarse con señales que mantengan su media y varianza a lo largo del tiempo.

También en [15] se demuestra que los registros HR previos a la sepsis son no estacionarios. En [95] se realiza un estudio de la influencia de diferentes *efectos no estacionarios* en el coeficiente de escalado α de DFA (*spikes*, pérdida de información, etc.). En éste se concluye que los *spikes* influyen en escalas altas cuando se trata de señales anti-correladas (existe más probabilidad de que se alternen valores altos y pequeños) y en pequeñas escalas cuando se trata de señales correladas (existe mayor probabilidad de que valores altos se encuentren precedidos también por valores altos). Es importante notar que estas conclusiones deberían considerarse

precipitadas debido a que el estudio queda limitado a un solo tipo de señal y a *spikes* de una amplitud y duración concreta [95].

Los latidos ectópicos son otro ejemplo de *outliers* que aparecen en forma de *spikes* en señales cardíacas y tienen su origen en contracciones ventriculares prematuras y/o contracciones auriculares prematuras. En adultos, este tipo de *spikes* son comunes y suelen estar asociados a pacientes fumadores, al uso de alcohol, cafeína o también a medicaciones estimulantes [96]. Los registros RR también suelen incluir otro tipo de *spikes* que se generan al ocurrir un error en la detección del complejo QRS. En ocasiones se detectan cambios abruptos en los intervalos RR que pueden ser largos (latidos que no han sido detectados) o cortos (latidos que se han detectado erróneamente). En [97] se propone un método de eliminación automático.

También en el procesado de señales fonéticas se debe abordar la problemática de los *spikes* al emerger en la pronunciación de ciertos sonidos, como los pulmonares [98]. En [99] se realiza una caracterización de las consonantes glotales en busca de patologías fonéticas. Los *spikes* aparecen en este tipo de señales en el instante en que la vocal inicia la *fase cerrada*.

En esta tesis doctoral los *spikes* son considerados como un efecto perturbador u *outlier* de la señal, como es el caso de los latidos que ocurren debido a errores en la detección QRS. También pueden ser consecuencia de interferencias, fallos electrónicos en los dispositivos o movimientos bruscos de pacientes. La solución de aplicar un filtro o detectar los *spikes* no es siempre adecuada debido a que en algunos casos se pueden cometer errores, se puede estar eliminando información importante de la señal o el coste computacional puede ser demasiado elevado [97, 100].

Además, es de crucial importancia caracterizar la distorsión que causa en la estimación de entropía la presencia de *spikes* en la señal, ya que, tal como se ha descrito, su eliminación total no es posible, y pueden afectar a las conclusiones diagnósticas emitidas a partir de dichas estimaciones. Esta caracterización es precisamente uno de los objetivos de la presente tesis.

Capítulo 3

Objetivos

El objetivo principal que se persigue en esta tesis es caracterizar la influencia de los spikes en las medidas de regularidad. En los estudios previos (vistos en en la sec. 2), se hace escasa referencia al efecto que éstos producen en dichas medidas. Para poder realizar una completa caracterización de la influencia de los spikes, es necesario considerar y evaluar todo aquello que afecta a las medidas (parámetros, tipos de señal, etc.). Se fijan pues los siguientes objetivos específicos:

1. **Consistencia relativa en la estimación de la propia medida de regularidad.** El objetivo en este caso es analizar si la influencia de los spikes varía o no según los parámetros de entrada de las medidas. Todas las medidas de regularidad contienen parámetros configurables que manipulados erróneamente producen resultados inconsistentes. La búsqueda de los parámetros óptimos en base a la menor influencia de los spikes no ha sido abordada anteriormente.
2. **Influencia en función de la señal contaminada.** El segundo objetivo consiste en analizar si la influencia de los spikes es distinta según la señal original que los contiene. Estudios previos [2, 95] sugieren que los spikes afectan a todas los procesos de igual manera, aunque tal hipótesis debe ser confirmada. Para ello, se generan procesos aleatorios sintéticos con distintas propiedades espacio-temporales y distinto grado de desorden. También se analiza la influencia en señales reales biomédicas. En este caso, se pretende analizar la influencia de los spikes en la segmentación y clasificación entre pacientes de control y patológicos. La base de datos analizada contiene registros A-EGM, RR y EEG.
3. **Influencia según las propiedades de los spikes.** Ningún estudio anterior analiza la influencia de los spikes al modificar parámetros de éstos como su

amplitud o duración temporal. La cantidad de spikes que conforman el tren de spikes también debe ser estudiada.

Para poder llevar a cabo todos estos objetivos es necesario la utilización de alguna aplicación informática que genere los trenes de spikes sintéticamente y aplique los métodos de regularidad correspondientes. En último lugar, se debe comprobar la validez de los experimentos realizados y asegurar que los resultados obtenidos con spikes sintéticos son equivalentes a los obtenidos con spikes reales.

Por otro lado, las pocas investigaciones que mencionan el problema de los spikes ([15, 18, 95]) generalizan en sus conclusiones sin ofrecer excesivo detalle. En esta tesis se pretende profundizar en tales estudios, corroborar sus conclusiones e incluso rechazar algunas de las afirmaciones que se plantean y que resultan ser erróneas.

Capítulo 4

Métodos

4.1 Introducción

Tras haber revisado el estado del arte de los métodos de análisis no lineal y sus aplicaciones en señales biomédicas, se dedicará este capítulo a describir los diferentes métodos de regularidad empleados en esta tesis doctoral. Como ya se ha expuesto en los capítulos anteriores, estos métodos se desarrollaron debido a que las técnicas de análisis tradicionales no eran capaces de proporcionar la información necesaria referente a la dinámica de una señal temporal de forma suficientemente robusta. Por ejemplo, es posible generar dos secuencias temporales de similar espectro pero con dinámica diferente y los métodos lineales no encontrarían diferencias entre ambas.

El término «regularidad» fue introducido por Pincus en [46] como una nueva perspectiva en el análisis de señales. En dicho estudio afirma que la regularidad de una serie temporal puede cuantificarse y utilizarse como una herramienta de análisis de registros biomédicos. Pincus plantea la hipótesis que los latidos en registros de variabilidad del ritmo cardíaco (Heart-Rate Variability - HRV) pertenecientes a sujetos sanos tienen una mayor aleatoriedad (menos regulares) que los sujetos enfermos. Tal y como se sugiere en [46], los términos de aleatoriedad, entropía y regularidad son usados indistintamente en esta tesis. Aunque cada vocablo proviene de un contexto diferente, todos ellos se encuentran relacionados intuitivamente. Un registro aleatorio es más irregular que uno determinista y, por tanto, tiene asociada una mayor entropía.

Los métodos mostrados a continuación son capaces de detectar diferencias imperceptibles de regularidad. Esta propiedad es la que permite identificar disfuncio-

nes como arritmias [62], episodios de taquicardia [64, 65], problemas respiratorios [46, 67], alzheimer [6, 76, 77], parkinson [78] o diabetes [88, 89].

De todas las medidas basadas en el concepto de entropía (espectral, aproximada, muestral, multiescala, Renyi e información mutua entre otras) formuladas previamente en el estado del arte, en esta tesis se utilizaran ApEn y SampEn. Por una parte, ApEn fue la primera medida de regularidad que supuso un verdadero avance respecto a los métodos no lineales previos. Fue diseñada con un simple objetivo: proporcionar una medida estadística de fácil aplicación que permitiera distinguir conjuntos de datos a partir de su regularidad [42]. Por otra parte, SampEn se introdujo como una medida que aplicaba ciertas mejoras a ApEn [2], ya que elimina algunas carencias de su predecesora. Tal y como demostraron sus creadores, SampEn reduce el sesgo que introduce ApEn debido al tamaño de la serie temporal y que está asociado a la comparación de patrones donde se consideran los “auto-matches”. Tanto ApEn como SampEn son dos de las medidas de regularidad más aplicadas en señales fisiológicas, ya que son simples de calcular y pueden usarse en señales de todo tipo [42].

Lempel-Ziv y DFA son los otros dos métodos que se han escogido como técnicas de análisis en esta tesis. Ambos difieren bastante de los basados en cálculos de entropía. Se han aplicado por su capacidad discriminatoria en multitud de señales biomédicas [8, 74, 75, 79, 88, 89]. Lempel-Ziv es una medida que se caracteriza principalmente por su bajo coste computacional y porque no necesita disponer de un gran número de muestras para establecer su valor [101]. La medida está relacionada con el número de subsecuencias presentes en la serie original y la tasa de repetición de las mismas. Por otra parte, DFA permite cuantificar correlaciones a largo plazo que reflejan la influencia de eventos pasados en la evolución futura de la misma [66]. Al identificar las correlaciones, es posible entender la naturaleza que gobierna la dinámica del sistema y clasificarlo en diferentes estados según su complejidad.

4.2 Métodos de estimación de regularidad

Los métodos de análisis no lineal se consideran una poderosa herramienta de diagnóstico, ya que son capaces de revelar propiedades de las señales biomédicas que no se podrían obtener con otras técnicas lineales [21]. Un inconveniente que comparten la mayoría de los métodos no lineales es que requieren secuencias de gran longitud para poder realizar estimaciones suficientemente precisas. Según Wolf *et al.* [102], se necesitan aproximadamente entre $10^\zeta - 30^\zeta$ puntos para obtener estimaciones válidas, siendo ζ la dimensión del atractor. En situaciones prácticas, las señales obtenidas experimentalmente van a tener una longitud menor y el interés de análisis no se basa tanto en obtener una descripción del atractor, sino en

clasificar las señales. Para estos propósitos, la entropía aproximada (ApEn) es un método que cumple con estas expectativas.

4.2.1 Entropía aproximada (ApEn)

ApEn es una medida estadística que puede ser utilizada para cuantificar la regularidad de una señal. Para ello, el método examina las series temporales en busca de subsecuencias (*matches*) que sean similares. La entropía resultante se calcula como el logaritmo de la probabilidad condicional de que los *matches* encontrados de tamaño m , sigan apareciendo cuando el tamaño se incrementa a $m + 1$. $ApEn(m, r)$ recibe dos parámetros de entrada, m que marca el tamaño de los segmentos o subsecuencias y r que es el umbral fijado para evaluar si una subsecuencia es equivalente a otra.

En secuencias deterministas, donde ocurran muchos *matches*, la probabilidad condicional es próxima a 1 y, por tanto, la entropía obtenida es cercana a 0 [2]. Al contrario ocurre con señales aleatorias, donde la probabilidad condicional es próxima a 0 y por tanto, el logaritmo produce números negativos más altos que implican mayores valores de entropía.

ApEn realiza una estimación sesgada, ya que ante una misma señal, los valores de entropía difieren considerablemente según los parámetros m y r aplicados. Además, el tamaño de la serie temporal N_x también influye en el valor de entropía estimado. El algoritmo que sigue $ApEn(m, r, N_x)$ para calcular la entropía de una serie temporal $x(n)$ ejecuta los siguientes pasos:

1. Dada la secuencia temporal:

$$x(n) = [x(1), \dots, x(N_x)], \quad (4.1)$$

Se divide en subsecuencias de tamaño m :

$$xx_m(i) = [x(i), x(i+1), \dots, x(i+m-1)], \quad 1 \leq i \leq N_x - m + 1. \quad (4.2)$$

2. Se define la siguiente distancia d entre dos subsecuencias $xx(i)$ y $xx(j)$, como la máxima diferencia en valor absoluto entre sus muestras:

$$d[xx_m(i), xx_m(j)] = \max_{0 \leq k \leq m-1} (|x(i+k) - x(j+k)|) \quad (4.3)$$

3. Se establece una función contador $U_i(r)$ que registra el número de subsecuencias j de longitud m , que cumpla que la distancia no excede el umbral r , tal que:

$$d[xx_m(i), xx_m(j)] \leq r \quad (4.4)$$

De la misma manera, se define una función contador $V_i(r)$ que cuenta el número de subsecuencias (j) de longitud $m+1$, cuya distancia tampoco excede el umbral r , tal que:

$$d[xx_{m+1}(i), xx_{m+1}(j)] \leq r \quad (4.5)$$

En ambos casos, j se encuentra en el rango $1 \leq j \leq N_x - m + 1$.

4. Se normalizan los contadores respecto al tamaño de la secuencia y de las subsecuencias.

$$U_i^m(r) = \frac{1}{N_x - m + 1} U_i(r) \quad (4.6)$$

$$V_i^m(r) = \frac{1}{N_x - m} V_i(r) \quad (4.7)$$

5. Se calcula la media de los logaritmos naturales de $U_i^m(r)$ y de $V_i^m(r)$ como:

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N_x - m + 1} \sum_{i=1}^{N_x - m + 1} \log U_i^m(r) \quad (4.8)$$

$$\phi^{m+1}(r) = \frac{1}{N_x - m} \sum_{i=1}^{N_x - m} \log V_i^m(r) \quad (4.9)$$

6. Finalmente se calcula ApEn como la diferencia de ambos valores medios:

$$\text{ApEn}(m, r, N_x) = \phi^m(r) - \phi^{m+1}(r) \quad (4.10)$$

Cuando N_x es suficientemente grande, $\text{ApEn}(m, r, N_x)$ puede aproximarse al valor medio respecto a i del logaritmo negativo de la probabilidad condicional que, $d[xx_{m+1}(i), xx_{m+1}(j)] \leq r$ dado que $d[xx_m(i), xx_m(j)] \leq r$:

$$\text{ApEn}(m, r, N_x) = \frac{1}{N_x - m} \sum_{i=1}^{N_x - m} -\log \frac{V_i}{U_i} \quad (4.11)$$

De forma práctica, ApEn puede entenderse como el logaritmo negativo de la probabilidad que secuencias que son próximas para m puntos siguen permaneciendo próximas con una muestra adicional $m + 1$.

ApEn ha demostrado ser mejor que otros métodos no lineales en multitud de aplicaciones médicas, tales como neonatología [103], endocrinología [104], cardiología [1, 2], anestesiología [8] y neurología [78].

Para explicar el impacto de las patologías en los humanos mediante estos métodos, suele utilizarse alguna de estas dos hipótesis:

- La hipótesis de pérdida de complejidad que sugiere que ésta decrece con la patología [61]. Normalmente valores de ApEn bajos están asociados con enfermedades y pacientes de edad avanzada.
- La hipótesis de la variabilidad del movimiento óptimo, que sugiere que la complejidad varía respecto a un valor óptimo (puede incrementar o decrementar) [105].

La primera hipótesis también coincide con resultados empíricos llevados a cabo en experimentos previos [106, 107], en los que una mayor regularidad (menor entropía) implica una mayor correlación del espacio muestral y una potencia espectral más concentrada en un rango de frecuencias angosto.

Pincus presenta varias implementaciones para longitudes de señal N en un rango entre $100 \leq N \leq 5000$. En [108] se llega a la conclusión, tras hacer pruebas con muchos sistemas, que el modelo proporciona buenos resultados con $N = 1000$, $m = 2$ y $r = (0.1 - 0.25)\sigma_x$, donde σ_x representa la desviación estándar de la señal $x(n)$. La elección de los parámetros de entrada, en particular de m y r , es fundamental en el cálculo de la entropía. En un principio, la medida es más precisa al aumentar el número de coincidencias existentes, lo que puede conseguirse seleccionando un valor m pequeño y r elevado. El inconveniente de utilizar valores de r altos es que se pueden obviar detalles de la señal que se pretende caracterizar. Por tanto, es necesario llegar a una solución de compromiso en el valor de los parámetros. Chon *et al.*, realizan en [1] un estudio exhaustivo de los valores apropiados de m y r para un gran número de sistemas. Los resultados indican que encontrar el valor máximo de ApEn conduce a una correcta interpretación de la complejidad de una señal. La figura 4.1 muestra para $m = 2$, cuál debería ser el parámetro r óptimo en 3 sistemas muy diferentes: una señal senoidal (SS), *Cross-Chirp* (CCS) y ruido blanco (WN). Para ello, realiza un barrido de r y se escoge el valor que maximiza ApEn [1].

La validez del método queda comprometida ante sistemas muy ruidosos. Para poder abordar estos sistemas, existen varios enfoques. El primero consiste en filtrar la señal paso bajo antes de realizar cálculos. El segundo enfoque consiste en separar el ruido de los efectos deterministas mediante algoritmos que calculan la información mutua. Un tercer enfoque, adoptado en la definición de ApEn, es hacer comparaciones de datos en una escala mayor que el ruido. Ante estos sistemas, las probabilidades condicionales que se obtienen son próximas a 0, produciendo valores de entropía elevados. Al contrario ocurre con sistemas regulares, en los que se detectan muchos patrones repetidos. Se generan probabilidades cercanas a 1, y por tanto, los logaritmos son próximos a 0. Como ya se ha mencionado, es conveniente elegir valores de r grandes para evitar una contribución excesiva del ruido. Aunque las pautas a seguir dependen de la distribución del ruido y de la naturaleza de la señal original, en [42] se recomienda que r sea al menos 3 veces la amplitud media estimada del ruido. También en este estudio, se afirma que,

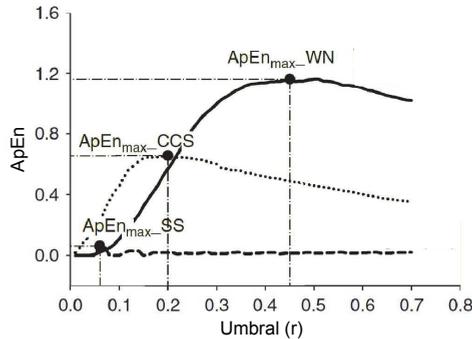


Figura 4.1: Comportamiento de ApEn en función del valor de su parámetro r para distintas señales: ruido blanco (WN), señal sinusoidal (SS) y señal *Cross-Chirp* (CSS) [1]

aunque el ruido continuo influye considerablemente en la medida, esto no ocurre con grandes *outliers* como *spikes* o *artifacts* (señales interferentes que provienen de fuentes externas a la estudiada).

A modo de resumen, las principales características que convierten a ApEn en una medida atractiva en procesado de señales biomédicas son:

- Se puede obtener una buena estimación de ApEn con señales cortas – en un rango de $100 \leq N \leq 5000$ muestras, siendo $N = 1000$ considerado un valor adecuado en múltiples estudios [18, 42, 46].
- Es altamente robusta a interferencias cortas y fuertes (*outliers*) [42].
- La influencia del ruido puede minimizarse al elegir valores adecuados para los parámetros m y r [42].
- Puede aplicarse a varios tipos de sistemas. En [42] se observó como el algoritmo permitía discriminar entre sistemas deterministas, periódicos, caóticos, estocásticos y mixtos.

4.2.2 Entropía muestral (SampEn)

El algoritmo utilizado por SampEn es muy parecido al de ApEn, excepto en que el primero se calcula como el logaritmo de un cociente, mientras que el segundo se calcula como una resta de logaritmos. Los cálculos iniciales de segmentación en subsecuencias y cálculo de distancias (ecuaciones 4.2-4.5) se implementan en SampEn igual que en ApEn, pero la normalización de las variables contador es

diferente en ambos algoritmos. En el caso de SampEn, las ecuaciones aplicadas son:

$$U_i^m(r) = \frac{1}{N_x - m - 1} U_i(r) \quad (4.12)$$

$$V_i^m(r) = \frac{1}{N_x - m - 1} V_i(r) \quad (4.13)$$

$$U^m(r) = \frac{1}{N_x - m} \sum_{i=1}^{N_x - m} U_i^m(r) \quad (4.14)$$

$$V^m(r) = \frac{1}{N_x - m} \sum_{i=1}^{N_x - m} V_i^m(r) \quad (4.15)$$

Siendo $U^m(r)$ y $V^m(r)$ la media de los contadores que mantienen el número de subsecuencias de tamaño m y $m + 1$ respectivamente. Finalmente se calcula $SampEn(m, r, N_x)$ como el logaritmo del cociente de $U^m(r)$ y de $V^m(r)$

$$SampEn(m, r, N_x) = -\log \left[\frac{V^m(r)}{U^m(r)} \right] \quad (4.16)$$

Existen una serie de mejoras que fueron introducidas con SampEn para hacer frente a ciertas carencias de ApEn. Estas ya fueron expuestas en [2]:

1. SampEn presenta un menor sesgo al evitar la comparación de una subsecuencia consigo misma. Esta comparación se realizaba en ApEn para evitar la posibilidad de que ocurriera el cálculo $\ln(0)$ si no se detecta ningún patrón coincidente. La justificación para descontar los *auto-matches* se fundamenta en que la entropía se concibe como una medida de producción de información y, en este contexto, comparar un segmento consigo mismo no tiene sentido.
2. El algoritmo de cálculo es más sencillo en SampEn, requiriendo menos tiempo que ApEn para su estimación.
3. SampEn no se encuentra tan influenciada como ApEn por el número de muestras N_x de la señal $x(n)$. En la figura 4.2 se muestran dos gráficas en las que se aplica $SampEn(2, r, N)$ y $ApEn(2, r, N)$ a una señal con números aleatorios que siguen una distribución uniforme. En la gráfica 4.2.a, la entropía se calcula para diferentes valores del parámetro r , mientras que en la gráfica 4.2.b, se representa las variaciones de entropía según N . Teniendo

en cuenta que los valores de entropía teóricos se representan como una línea sólida, se puede apreciar como SampEn obtiene resultados cercanos a los teóricos para $r \geq 0.03$ y $N \geq 100$, mientras que ApEn obtiene resultados muy diferentes de lo esperado para $r < 0.2$ y $N < 1000$.

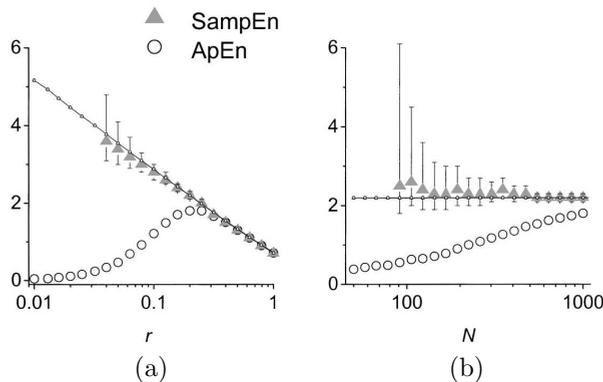


Figura 4.2: Variación de ApEn y SampEn en función de sus parámetros: r y N con $m = 2$. En (a) se presentan ambas medidas en función de r y en (b) se presenta la variación en función de la longitud de la señal N [2].

4. SampEn muestra una relativa consistencia en casos en los que ApEn no. Tras hacer un estudio de entropías con dos procesos MIX (sección 5.1.3), uno más regular (MIX(0.1)) que otro (MIX(0.9)), se obtiene que SampEn siempre estima un mayor valor de entropía cuando el proceso es más irregular (MIX(0.9)). Sin embargo, ApEn no ofrece los mismos resultados y se puede observar en la figura 4.3 como para $r < 0.05$ el proceso MIX(0.9) es más regular que el proceso MIX(0.1).

En [109] se presenta una comparación entre ApEn y SampEn donde se reafirma que la elección de los parámetros m y r es crítica y que, ante una elección inapropiada, ApEn genera resultados inconsistentes.

Haciendo una caracterización más completa de SampEn, con el objetivo de ayudar a interpretar el método en el análisis de señales biomédicas, en [110] se usan un conjunto de señales sintéticas, cuyas propiedades varían en el tiempo. Estas propiedades controladas son la frecuencia, la potencia de ruido interferente o el ancho de banda:

- Frecuencia: SampEn aumenta proporcionalmente a la frecuencia de una señal hasta llegar a un punto de saturación. Este punto está relacionado con la máxima frecuencia y la tasa de Nyquist. Resultados empíricos muestran que

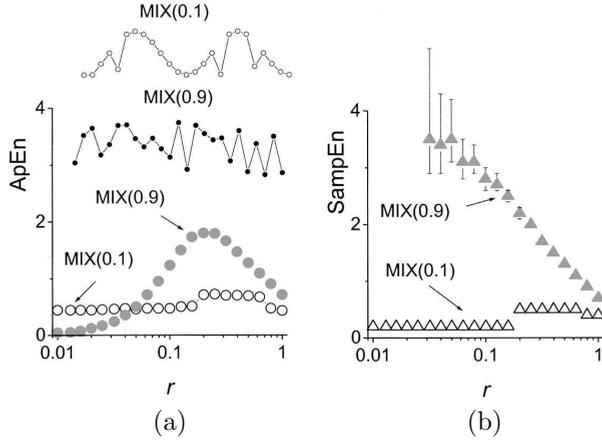


Figura 4.3: Mejora de la consistencia relativa de (b) SampEn frente (a) ApEn para procesos MIX(0.1) y MIX(0.9) como una función de r , con $m = 2$ y $N = 1000$. En (a) se representan dos realizaciones del proceso MIX(0.9) (*abajo*) y MIX(0.1) (*arriba*) acotadas a una longitud de 25 muestras [2].

este punto de saturación se encuentra cuando $f = fs/4$, siendo fs la frecuencia de muestreo utilizada.

- Potencia de ruido interferente: SampEn aumenta en relación a la potencia del ruido cuando la relación Señal a Ruido (SNR) es alta. Si la relación SNR es baja, SampEn es prácticamente independiente de la potencia del ruido.
- Ancho de Banda (BW): Si se aumenta el BW de una señal, aumenta el valor de SampEn. Esta conclusión es consistente con el hecho de que el máximo valor de entropía se consigue al aplicar el método a una señal de Ruido Blanco Gaussiano (White Gaussian Noise - WGN), cuyo ancho de banda se considera infinito.

Respecto a los valores apropiados de m y r , Aboy *et al.* [110] considera óptimos una dimensión $m = 2$ y un umbral $r = 0.2$. La razón de usar estos valores es que ofrecen una mayor separación entre procesos cuando se modifican las características de la señal. Lake representa en [15], (figura 4.4) un mapa de colores de la mediana de SampEn de 200 registros RR. El error máximo relativo se representa en un rango de 0 (azul oscuro) a 0.15 (rojo oscuro). Tras inspección visual se observa como los valores óptimos se encuentran para $m \geq 2$ y $0.2 \leq r \leq 0.5$. Para obtener un error menor al 0.05, los valores escogidos por el autor son $m = 3$ y $r = 0.2$.

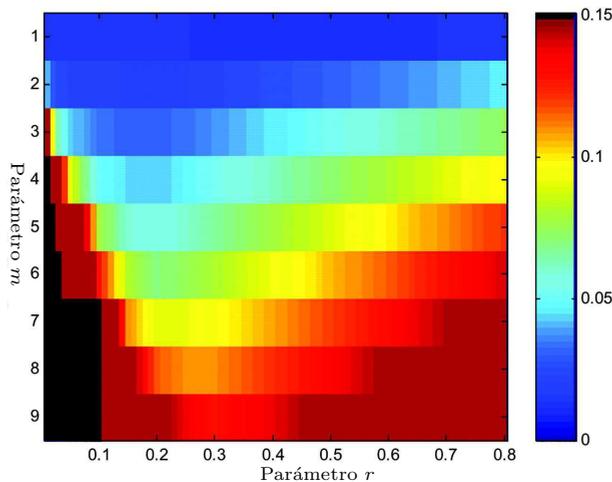


Figura 4.4: Mapa visual que muestra la variación de SampEn en función de los parámetros m y r para registros RR neonatales de duración $N = 4096$ muestras

4.2.3 Complejidad Lempel-Ziv (LZC)

Las primeras nociones respecto a complejidad logarítmica fueron introducidas por Kolmogorov en [36] y adaptadas posteriormente por Chaitin en [111]. La complejidad se define como la longitud en bits del algoritmo más corto requerido para reproducir la cadena dada sin pérdida de información. En el caso de una cadena aleatoria, la complejidad es equivalente a la longitud de la cadena. En otras palabras, una cadena aleatoria no puede comprimirse en una forma más compacta; cualquier intento de compresión repercutiría en una pérdida de información [72].

El algoritmo de Complejidad Lempel-Ziv (LZC) fue creado por Lempel y Ziv como una medida que relacionaba la complejidad con la construcción gradual de nuevos patrones [47]. El algoritmo original fue modificado un año después para obtener un método de compresión sin pérdidas de datos que se caracteriza por tener un bajo coste computacional [112]. Posteriormente en el año 1984 Welch realizó una implementación mejorada [113], convirtiendo al método en la forma de compresión más utilizada en todos los ordenadores del mundo. Este método al igual que otros similares se realiza en dos pasos. Primero, se recorre todo el fichero que se pretende comprimir en busca de cadenas repetidas a las cuáles se les asigna un código y en un segundo paso, se convierte todo el fichero en base a los códigos obtenidos. La diferencia frente a otros algoritmos competidores es que LZC realiza ambos pasos simultáneamente, teniendo muy bajo coste computacional.

Para analizar la complejidad LZC de una señal, es necesario transformar dicha señal en una secuencia γ formada por un número finito de símbolos. Esta se-

cuencia se recorre de izquierda a derecha y cada vez que se encuentra una nueva subsecuencia de símbolos, un contador se incrementará en una unidad. El valor final de complejidad se calculará en base a este contador. Es evidente pensar que si una serie temporal tiene pocas subsecuencias y se repiten mucho, se trata de una señal poco compleja. Por contra, si al analizar la señal se encuentran muchas subsecuencias con poco parecido entre ellas, se trata de una señal muy compleja.

El algoritmo LZC se divide en tres fases: una primera de conversión, una segunda fase de cálculo y, finalmente, una tercera de normalización. Pasemos a describir estas fases con más detalle.

Fase 1: Conversión

En esta primera fase, denominada de conversión, se transforma la secuencia numérica de entrada $x(n)$ (ecuación 4.1) en una secuencia simbólica. El número de símbolos a utilizar β es un parámetro del propio método, y aunque la mayoría de aplicaciones realizan una conversión binaria, en esta tesis también se realizan análisis con más símbolos [8]. Cada símbolo de la cadena transformada se obtiene por comparación con un umbral que se nota como TH.

1. Conversión de dos símbolos ($\beta = 2$): En una conversión binaria, el umbral TH elegido suele ser la mediana de la señal numérica [86], de forma que la secuencia $\gamma = \{\gamma(1), \gamma(2), \dots, \gamma(N_x)\}$ se obtiene al comparar cada muestra de la señal numérica con TH.

$$\gamma(i) = \begin{cases} 0 & x(i) < \text{TH} \\ 1 & x(i) \geq \text{TH} \end{cases} \quad (4.17)$$

2. Conversión de tres símbolos ($\beta = 3$): En este caso, es necesario calcular la media (μ_x) y los valores máximos y mínimos (x_{min} y x_{max}) de la señal numérica, para, a partir de ellos calcular dos umbrales TH₁ y TH₂.

$$\text{TH}_1 = \mu_x - \frac{|x_{min}|}{16} \quad (4.18)$$

$$\text{TH}_2 = \mu_x + \frac{|x_{max}|}{16} \quad (4.19)$$

Una vez calculados TH₁ y TH₂, la señal numérica se convierte en una secuencia $\gamma = \gamma(1), \gamma(2), \dots, \gamma(N_x)$ de tres símbolos donde $\gamma(i)$ se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\gamma(i) = \begin{cases} 0 & x(i) \leq \text{TH}_1 \\ 1 & \text{TH}_1 < x(i) < \text{TH}_2 \\ 2 & x(i) \geq \text{TH}_2 \end{cases} \quad (4.20)$$

Fase 2: Cálculo

Cuando se tiene la nueva secuencia de símbolos z , a dicha secuencia se le aplica el algoritmo de cálculo de complejidad usado en [8, 65, 114]:

1. Se definen las siguientes secuencias y variables:
 - a) η y κ como subsecuencias de γ . Inicialmente $\eta = w(1)$ y $\kappa = w(2)$.
 - b) Se nota $\eta\kappa$ como la concatenación de η y κ .
 - c) Se define $\eta\kappa\pi$ como la secuencia $\eta\kappa$ tras eliminar el último carácter. El carácter π indica la operación de borrado. Si se encuentra como prefijo se trata de eliminar el primer carácter de la secuencia y como sufijo elimina el último carácter. Inicialmente $\eta\kappa\pi = \gamma(1)$.
 - d) $\gamma(\eta\kappa\pi)$ contiene el vocabulario de todas las diferentes secuencias $\eta\kappa\pi$.
 - e) $c(N_x)$ es el contador de complejidad, cuyo valor inicial es $c(N_x) = 1$.
2. En general $\eta = \{\gamma(1), \gamma(2), \dots, \gamma(j)\}$ y $\kappa = \gamma(j+1)$, donde j es el índice del símbolo analizado en la iteración. Por tanto, $\eta\kappa\pi = \gamma(1), \gamma(2), \dots, \gamma(j)$; si κ pertenece a $\gamma(\eta\kappa\pi)$, entonces κ es una subsecuencia de $\eta\kappa\pi$ y no una nueva secuencia.
3. Actualizar la subsecuencia $\kappa = \gamma(j+1), \gamma(j+2)$ y comprobar si ya pertenece al diccionario $\gamma(\eta\kappa\pi)$.
4. Repetir los pasos previos hasta que κ no pertenezca a $\gamma(\eta\kappa\pi)$, de tal forma que $\kappa = \gamma(j+1), \gamma(j+2), \dots, \gamma(j+i)$ no es una subsecuencia de $\eta\kappa\pi = \{\gamma(1), \gamma(2), \dots, \gamma(j+i-1)\}$, incrementando el contador de complejidad $c(N_x) = c(N_x) + 1$.
5. Las subsecuencias η y κ se actualizan a $\eta = \{\gamma(1), \gamma(2), \dots, \gamma(j+i)\}$ y $\kappa = \gamma(j+i+1)$.

El algoritmo se repite hasta que κ sea el último carácter ($j \leq N_x$). Tras esta última iteración, se tiene que $c(N_x)$ contiene el número de subsecuencias diferentes de γ y, por tanto, la complejidad de la señal.

Fase 3: Normalización

Aunque $c(N_x)$ representa la complejidad de la señal, es necesario realizar la normalización del valor para que sea independiente del tamaño de la señal. Esta normalización depende del número de símbolos disponibles β , de la longitud de la secuencia N_x y de una pequeña cantidad ϵ_{N_x} que se desprecia cuando $N_x \rightarrow 0$. El límite superior de $c(N_x)$ viene dado por:

$$c(N_x) < \frac{N_x}{(1 - \epsilon_{N_x}) \log_{\beta}(N_x)} \quad (4.21)$$

Si se considera que $N_x \rightarrow \infty$, se tiene que:

$$\lim_{N_x \rightarrow \infty} c(N_x) = b(N_x) = \frac{N_x}{\log_\beta(N_x)} \quad (4.22)$$

Sustituyendo β para los dos casos de conversión vistos, se obtiene $b(N_x)$ como:

$$b(N_x) = \frac{N_x}{\log_2(N_x)} \quad \beta = 2 \quad (4.23)$$

$$b(N_x) = \frac{N_x}{\log_3(N_x)} \quad \beta = 3 \quad (4.24)$$

$$(4.25)$$

Finalmente, el valor resultante de complejidad normalizada se define como:

$$\text{LZC}_x = \frac{c(N_x)}{b(N_x)} \quad (4.26)$$

y refleja la tasa de aparición de nuevos patrones en la secuencia w obtenida tras transformar la señal original.

Aboy *et al.* realizan en [114] un estudio que permite interpretar la medida en función de conceptos clásicos de teoría de la señal como son la frecuencia, el número de armónicos, la variabilidad de la frecuencia y de los armónicos y el ancho de banda de la señal. Tras aplicar el algoritmo a una función sinusoidal cuya frecuencia y amplitud es variante, se concluye que la amplitud de la señal no influye, mientras que la frecuencia sí lo hace. Respecto al número de armónicos, éstos no afectan a la complejidad. La potencia de ruido añadido a una señal provoca un aumento de la complejidad hasta un valor de saturación. El ancho de banda también tiene una relación directa: si el ancho de banda aumenta, lo hace LZC. Se demuestra que LZC puede usarse para caracterizar el ancho de banda de un proceso aleatorio y consecuentemente, medidas de segundo orden como la autocorrelación o la densidad espectral de potencia.

También en [114], se calcula LZC para el proceso Ruido Blanco Gaussiano (WGN), obteniendo un valor próximo a 1. Este resultado sugiere que la medida se encuentra acotada entre 0 y 1, siendo ésta una gran ventaja frente al resto de medidas de complejidad. En el mismo estudio, se aplica LZC a ruido coloreado de menor ancho de banda y se obtiene que si $\text{BW}_1 = fs/4$, la complejidad es 0.8 y si $\text{BW}_2 = fs/8$, es aproximadamente 0.5.

El algoritmo implementado en esta tesis para calcular LZC se basa en el publicado por Zhang en [65]. A diferencia del descrito en los pasos anteriores, este algorit-

mo recibe como parámetro de entrada si el umbral de separación entre símbolos se calcula como la media o la mediana de la señal. El algoritmo original utiliza una codificación binaria y se han realizado modificaciones para permitir usar una codificación con más símbolos. No existe un criterio que indique qué codificación es más óptima dada una serie temporal. En esta tesis se utiliza la codificación propuesta en [115], donde se propone la separación en segmentos equiprobables. Esta técnica suele utilizarse en el campo de la minería de datos y del aprendizaje automático [115].

4.2.4 Análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA)

El método de análisis de fluctuaciones sin tendencias (DFA) fue propuesto por Peng en [66]. Se trata de una medida sin unidades que estima el grado de correlaciones a largo plazo dentro de una señal. Para ello, analiza cómo la serie temporal y su regresión lineal divergen proporcionalmente según la ventana temporal utilizada. DFA puede considerarse como una representación de la duración de la influencia de los distintos puntos en una serie temporal. En una serie compleja, la influencia de cada punto se desvanece rápidamente, mientras que en una serie más regular, dicha influencia es más duradera.

Una consideración plausible es que únicamente las fluctuaciones generadas por la dinámica interna del sistema deberían mostrar correlaciones de largo alcance. Las respuestas que dan lugar a un tipo de fluctuación diferente, tienen escalas temporales muy características y, aunque son fisiológicamente importantes, pueden denominarse como “tendencias” y diferenciarse de las fluctuaciones más imperceptibles que revelan las propiedades de la dinámica intrínseca del sistema.

Una ventaja importante del método frente a otros es que evita la falsa detección de correlaciones que aparentemente son de largo alcance, pero que se deben a *outliers* no estacionarios [95]. Los pasos que sigue el algoritmo para aplicar DFA a la secuencia $x(n)$ definida en 4.1 son los siguientes [66, 77]:

1. Se integra la señal original de la siguiente manera,

$$y(k) = \sum_{n=1}^k [x(n) - \mu_x] \quad (4.27)$$

siendo μ_x la media de $x(n)$,

$$\mu_x = \frac{1}{N_x} \sum_{n=1}^{N_x} x(n) \quad (4.28)$$

2. La señal integrada $y(k)$ se divide en G ventanas de un mismo tamaño l , siendo $l = \text{int}(N_x/G)$ descartando el resto de la división.

3. Para cada ventana $g = \{1, \dots, G\}$, se realiza el ajuste por mínimos cuadrados de $y(k)$, obteniendo la tendencia local para cada ventana $y_g(k)$.

La figura 4.5.a representa la señal original de velocidad media de un atleta a la que se desea aplicar el algoritmo DFA. En esta misma figura se representan dos iteraciones del algoritmo, en 4.5.b se muestra la señal integrada $y_l(k)$ en azul y la tendencia local $y_g(k)$ en rojo. En este caso, el tamaño de las ventanas es de $l = 500$ muestras, mientras que en la figura 4.5.c el tamaño es de $l = 250$ muestras.

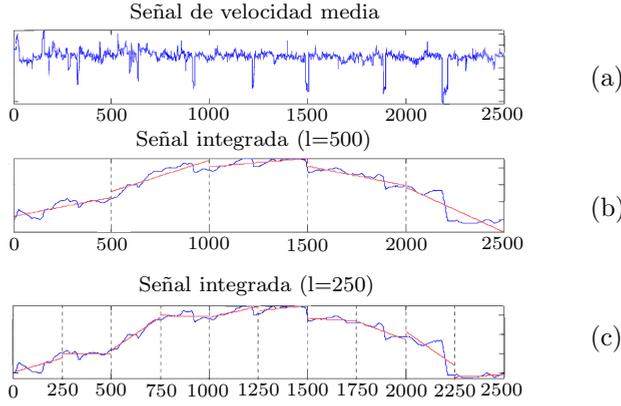


Figura 4.5: (a) Señal de velocidad de un atleta (b) señal integrada con ajuste en $l = 500$ muestras (41.66 min) y (c) señal integrada con ajuste en $l = 250$ muestras (20.83 min) [3]

4. Se elimina la tendencia a la señal integrada, restando para cada ventana su tendencia local.
5. Para un tamaño de ventana l , se define la fluctuación media para esta señal integrada y para su tendencia, como:

$$F(l) \equiv \sqrt{\frac{1}{N_x} \sum_{k=1}^{N_x} [y(k) - y_g(k)]^2} \quad (4.29)$$

6. El cálculo anterior se repite para un rango amplio de escalas l .

El estudio de la dependencia de $F(l)$ respecto al tamaño de ventana l es la esencia de DFA. Si la relación tiene un comportamiento potencial de la forma $F(l) \propto \alpha$, el factor de escalado α es un indicador de la naturaleza de las fluctuaciones.

DFA es un método de análisis que proporciona un parámetro cuantitativo, el factor de escalado α , que representa las propiedades de autocorrelación de una señal a

largo plazo. Típicamente $F(l)$ aumentará con el tamaño de ventana. Peng [66] relaciona el factor de escalado α con los tipos de correlación existentes. Si $\alpha = 0.5$, no existe ninguna correlación en la señal. El ejemplo más claro de proceso en que cada nueva muestra está completamente incorrelada con las anteriores es el WGN. Si el coeficiente se encuentra en el rango $0.5 \leq \alpha \leq 1$, indica que existen correlaciones persistentes. Ésto implica que es más probable que a un valor de gran amplitud le siga otro que también sea grande y viceversa. Si el coeficiente se encuentra en un rango $0 < \alpha < 0.5$ la señal es *anticorrelada*, lo que implica que es más probable que valores grandes y pequeños aparezcan de forma alternada. El valor de $\alpha = 1$ corresponde a ruido rosa (más conocido como ruido $1/f$), mientras que $\alpha \approx 1.5$ indica la presencia de ruido browniano.

Aunque el factor de escalado α de los procesos nombrados anteriormente es constante, ésto no siempre es así y especialmente en escalas cortas ocurre el fenómeno *crossover* [116]. Este fenómeno advierte de un cambio de comportamiento en la función de fluctuación, es decir, un cambio en las propiedades de la correlación. La figura 4.6 representa el logaritmo de la fluctuación $F(l)$ obtenida para la serie temporal de velocidad de un atleta, cuyas señales de integración se han mostrado anteriormente. Por inspección visual se identifican dos comportamientos distintos, uno a corto plazo ($\alpha_1 = 1.28$) y otro a largo plazo ($\alpha_2 = 0.54$) [77, 84]. Tal y como se expone en [66], se asume que en escalas temporales cortas, las fluctuaciones se encuentran dominadas por oscilaciones suaves (coeficientes de α altos). Lo contrario ocurre en escalas mayores, donde las fluctuaciones son dominadas por la dinámica compleja de los sistemas (coeficientes próximos al del proceso WGN $\alpha = 0.5$).

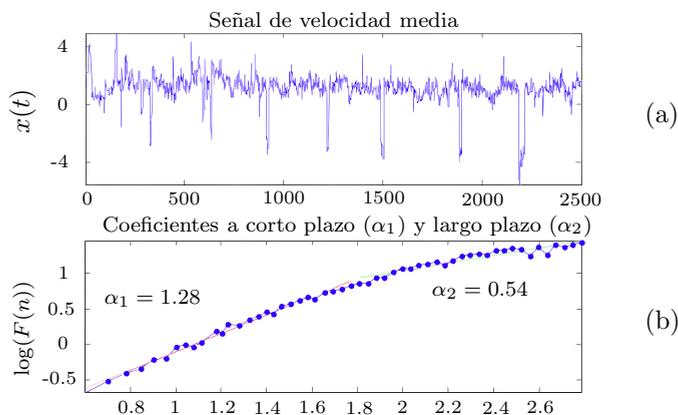


Figura 4.6: (a) Serie temporal de velocidad de un atleta y (b) la función de fluctuación conseguida al aplicar DFA. En (b) se indican los coeficientes de escalado obtenidos mediante regresión lineal en escalas cortas α_1 y largas α_2 [3].

Debido a que muchas señales físicas y biológicas se encuentran contaminadas por ruido de fondo y exhiben diferentes propiedades no estacionarias, Chen *et al.* realiza en [95] una comparación de los resultados obtenidos tras aplicar DFA a señales correladas estacionarias y a señales que incluyen diferentes fenómenos no estacionarios como los generados al solapar señales con distintas propiedades o al eliminar muestras aleatoriamente. Posteriormente, se caracteriza en [117] el efecto de diferentes filtros lineales y no lineales (polinómicos y logarítmicos). Los filtros lineales no afectan al exponente α , mientras que al aplicar filtros no lineales, el exponente se encuentra fuertemente influenciado por la correlación inicial de la señal de entrada y los parámetros del filtro.

El método original realiza en el paso 2, el ajuste lineal por mínimos cuadrados de la señal ya integrada. En cambio, el algoritmo introducido por Chen *et al.* [95] permite que el grado ρ del polinomio de ajuste utilizado sea un parámetro de entrada. El algoritmo pasa a llamarse DFA- ρ . El exponente α obtenido debe ser menor que el grado utilizado. En caso contrario, el método debe aplicarse de nuevo con un polinomio de orden mayor ya que queda una tendencia residual en la señal que debe ser eliminada.

Debido a que DFA solo considera las fluctuaciones de las tendencias locales, no se ve afectada por interferencias externas de variaciones lentas. Esta ventaja es muy importante en análisis de multitud de señales fisiológicas que se ven afectadas por interferencias de muy baja frecuencia ($< 0.1\text{Hz}$) asociadas a la calidad del contacto entre el electrodo y la piel [116]. En este mismo estudio se aplica DFA a las series originales sin realizar el paso inicial de integración. Como bien se indica, la integración no es necesaria con señales de corta duración ($< 10\text{s}$).

El algoritmo usado en esta tesis para calcular DFA se basa en el descrito anteriormente y que fue introducido por Peng *et al.* para distinguir pacientes sanos de pacientes con problemas cardíacos [66]. El proceso de inventanado de la señal se realiza aplicando las escalas recomendadas en estudios previos. Govindan recomienda en [118] utilizar un límite inferior de $\rho + 2$ y Abasolo recomienda en [77] un límite superior de $N/10$. No es conveniente utilizar escalas mayores, ya que según [119], introducen un sesgo en la medida. Seguidamente se realiza la normalización de la señal para facilitar la combinación lineal de las funciones de fluctuación según se expone en [118] y finalmente se estima la función de Fluctuación $F(l)$.

Una vez calculada $F(l)$ se intenta caracterizar la función matemáticamente para determinar si existe un comportamiento distinto según la escala y por tanto, si existe un punto de *crossover* CR. El método de ajuste por mínimos cuadrados usando polinomios es la manera más básica de realizar un ajuste de regresión. El inconveniente es que a priori se desconoce el grado del polinomio y puede ocurrir que si el grado elegido no es adecuado, la curva quede representada con muy poca resolución o que se dé el fenómeno de *overfitting* (grado del polinomio excesivo) [120]. Para llegar a una solución de compromiso, se utiliza el Criterio

de Información de Akaike (Akaike Information Criterion - AIC). Se busca pues el punto de mejor ajuste y se filtran solo las posiciones con los polinomios de grado 1. Una vez obtenidas las pendientes que marcan el comportamiento a corto y largo plazo, se busca el punto de cruce entre ambas rectas.

4.3 Técnicas estadísticas de análisis

Las medidas de regularidad proporcionan magnitudes adimensionales. Para analizar los resultados obtenidos tras aplicar las medidas son necesarias una serie de técnicas estadísticas que permitan extraer diferencias significativas entre los grupos de estudio. Los métodos estadísticos aplicados en el análisis de los resultados en esta tesis doctoral son los siguientes:

Contraste de hipótesis.

Dentro de la inferencia estadística, existen unos procedimientos denominados *test o contraste de hipótesis*, utilizados para aceptar o rechazar una hipótesis sobre un parámetro desconocido de una población. La hipótesis que se desea contrastar se llama hipótesis nula y se designa por H_0 (la hipótesis contraria se designa por H_1). La verdad o falsedad de dicha hipótesis no puede afirmarse con total seguridad a menos que se pueda examinar toda la población. Hay ocasiones en que la hipótesis nula se rechaza aunque sea cierta. En tal caso, se está cometiendo uno de los siguientes errores. El error que consiste en rechazar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera se llama error de tipo 1. El otro error que puede ocurrir, de tipo 2, es que siendo H_0 falsa, la muestra se acepta. A la probabilidad de cometer un error de tipo 1 se denota por Pr_1 , y se le llama el nivel o tamaño de significancia de la prueba. La probabilidad de cometer un error de tipo 2 se denota por Pr_2 .

$$Pr_1 = Pr(\text{error tipo 1}) = Pr(\text{rechazar } H_0 \mid H_0 \text{ es verdadera})$$

$$Pr_2 = Pr(\text{error tipo 2}) = Pr(\text{aceptar } H_0 \mid H_0 \text{ es falsa})$$

Los valores críticos del intervalo de aceptación pueden ser elegidos, por lo que se puede controlar la probabilidad de rechazar de manera errónea H_0 . El rechazo de H_0 se considera como una *conclusión fuerte* y la decisión de aceptar H_0 se considera una *conclusión débil*. En lugar de decir «se acepta H_0 » suele decirse que «es incapaz de rechazar H_0 ». No se quiere decir que exista gran evidencia de que H_0 sea cierta, sino que no hay gran evidencia de que sea falsa.

Existen dos tipos de contraste o test según la región de aceptación y de rechazo.

- Contraste unilateral. En este caso la región crítica está formada solo por un conjunto de datos. El nivel de significación se concentra sólo en una parte o cola. Puede ser unilateral por la izquierda o por la derecha.
- Contraste bilateral. La región de rechazo está formada por dos conjuntos de puntos disjuntos.

Otra posible clasificación de los contrastes de hipótesis es en base a si se conoce o no la distribución de probabilidad de las muestras. Pueden ser paramétricos o no paramétricos.

- Paramétricos. La hipótesis es una afirmación sobre los valores de los parámetros poblacionales desconocidos. El test de hipótesis paramétrico por excelencia es el denominado T-Test o *t* de Student (TT). Dicho test parte de que la distribución de probabilidad es normal y afirma en su hipótesis nula H_0 que los datos tienen una media y desviación típica conocida. El test de hipótesis T Test-2 (TT2) realiza el test para la hipótesis nula H_0 en que dos variables aleatorias independientes que siguen una distribución normal con una misma media y varianza.

En [46] se aplica TT a valores de entropía con el fin de demostrar diferencias estadísticas entre la regularidad asociada a sujetos neonatos sanos y enfermos.

- No Paramétricos. La hipótesis nula H_0 en este caso, es una afirmación respecto a alguna característica estadística de la población en estudio. Por ejemplo, si las observaciones son independientes, la distribución de la variable es normal, simétrica, etc. Ejemplo de métodos para determinar la distribución a la que pertenece una VA son el de Ji-cuadrado o Kolmogorov-Smirnov en distribuciones uniformes, el de Jarque-Bera (JB) o Lilliefors para distribuciones normales. Otro test no paramétrico es el test Mann-Whitney-U test (UT), también llamado test de suma de rangos Wilcoxon. Dicho test se considera la versión no paramétrica de la ya mencionada *TTest*, que se utiliza como una alternativa cuando no se puede suponer la normalidad de las muestras. El objetivo del test es comprobar que partiendo de n pares de observaciones (x_i, y_i) , éstas siguen una distribución continua con medianas iguales, contra la alternativa H_1 de que no son.

En [75] se utiliza UT para encontrar diferencias significativas en las distintas fases de la anestesia. El test estadístico se aplica en este caso a los coeficientes de correlación obtenidos tras aplicar DFA sobre registros EEG. En [94] se aplica el test de Wilcoxon para evaluar la capacidad de discriminación de ApEn y SampEn, ante diferentes tasas de error en la detección de intervalos QRS.

Curvas ROC.

Las curvas ROC (*Receiving Operating Characteristic*) son una representación gráfica que indica la habilidad de los métodos de análisis para discriminar entre clases, normalmente entre pacientes que sufren alguna patología y sujetos de control. La gráfica obtenida representa la *sensibilidad* en el eje de ordenadas, frente a *1-especificidad*, en el eje de abscisas. La sensibilidad indica la proporción de pacientes correctamente clasificados (porcentaje de verdaderos positivos), mientras que la especificidad representa el porcentaje de sujetos adecuadamente identificados (porcentaje de verdaderos negativos). La *precisión* es un parámetro que se obtiene con las curvas ROC y cuantifica el número de sujetos correctamente clasificados. El umbral óptimo de la curva ROC, valor que maximiza la precisión, se obtiene como el punto que está más próximo a la esquina superior izquierda, valor en el que tanto la especificidad, como la sensibilidad son del 100 %.

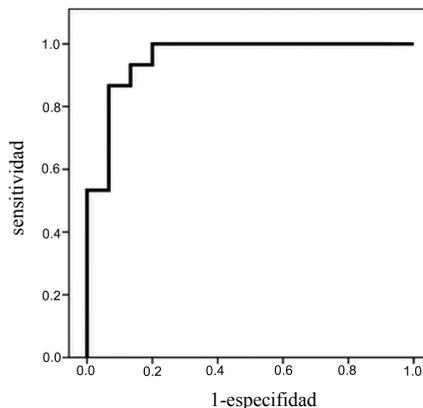


Figura 4.7: Ejemplo de curva ROC que evalúa estadísticamente el algoritmo propuesto en [4] y que utiliza LZC para discriminar entre sujetos de control y esquizofrénicos.

Otro parámetro estadístico importante que ofrece la curva ROC es su área bajo la curva (Area Under Curve - AUC). Se trata de una guía útil para clasificar de manera aproximada el rendimiento de un método diagnóstico. La exactitud máxima del método corresponde a un valor $AUC=1$, indicando que las distribuciones de ambos grupos no se solapan y permitiría discriminarlos sin cometer ningún error. El valor mínimo ocurre para $AUC=0.5$ que indica que no es capaz de segmentar correctamente entre grupos.

En [64] se utilizan las curvas ROC como herramienta estadística para diferenciar los valores de entropía obtenidos al aplicar SampEn a señales de fibrilación auricular (FA) en distintas fases de la arritmia. También se usan en [77] para obtener diferencias al aplicar DFA, entre pacientes que sufren Alzheimer y sujetos

de control. En la gráfica 4.7.b se expone un ejemplo de curva ROC con resultados clasificatorios excelentes ($AUC=0.956$). Esta figura hace referencia al estudio hecho en [4], que aplica LZC a registros EEG con la finalidad de discriminar entre pacientes esquizofrénicos y sujetos de control.

Capítulo 5

Conjunto experimental

El objetivo primordial de esta tesis es caracterizar el comportamiento de varias medidas de regularidad ante procesos aleatorios (PA) con diversas propiedades estadísticas. En el anexo A se explica en que consisten estos procesos aleatorios y se definen conceptos matemáticos asociados a los PA como la autocorrelación o estacionariedad.

El número total de PA utilizados en esta tesis es 8, que se clasifican en 2 grandes grupos. El primer grupo consiste en procesos generados sintéticamente cuyas propiedades estadísticas son conocidas y que han sido utilizados en multitud de estudios previos [18, 42, 110, 114]. El segundo grupo consiste en señales biomédicas reales, cuyo estudio permite destacar características que pasan desapercibidas si sólo se inspeccionan visualmente.

Antes de exponer todos los PA que se han considerado, es importante notar que cuando se generan de forma sintética, éstos no son estrictamente aleatorios, aunque sí muestran características que permiten considerarlos como tal en situaciones prácticas. Los generadores implementados por ordenador presentan propiedades matemáticas que garantizan un funcionamiento adecuado, además de no verse afectados por condiciones de desgaste o envejecimiento. Así mismo, existen herramientas estadísticas que permiten valorar la bondad de estos generadores.

5.1 Procesos aleatorios sintéticos

En la actualidad existen multitud de paquetes software que permiten la manipulación de datos y funciones matemáticas de una forma sencilla. La mayoría de estas aplicaciones ya disponen de librerías que pueden generar procesos aleatorios con tan solo unas pocas líneas de código.

A continuación se describen dos PA básicos, proceso armónico y ruido de color, cuyas propiedades temporales y espectrales son opuestas y muy representativas. Ambos procesos han sido utilizados previamente en la caracterización de medidas de regularidad en [18, 110, 114]. Seguidamente se describe el proceso MIX que es generado a partir de los dos procesos anteriores. El algoritmo generador de un proceso MIX recibe como parámetro el grado de aleatoriedad que se desea obtener [42]. Finalmente, se emplean señales biomédicas sintéticas cuyas propiedades son controladas.

5.1.1 Proceso armónico

El proceso armónico simple, es un proceso aleatorio utilizado en multitud de aplicaciones de procesamiento de señales (sonar, radar, audio, etc.) debido a su regularidad. Existen varias versiones según el parámetro de la señal sinusoidal que se establezca como aleatorio. En esta tesis se ha considerado su versión más común, considerando su fase como una VA. Su expresión matemática es:

$$X(t) = a \sin(\omega_0 t + \Phi) \quad (5.1)$$

En este caso, tanto la amplitud a como la frecuencia ω_0 tienen valores constantes, mientras que la fase Φ es una variable aleatoria uniformemente distribuida en el intervalo $[-\pi, \pi)$ [121]. La PDF para Φ se define de acuerdo a:

$$f_{\Phi}(\psi) = \begin{cases} \frac{1}{2\pi} & -\pi < \psi \leq \pi \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases} \quad (5.2)$$

La media del proceso armónico se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} \mu_x(t) &= E[X(t)] = E[a \sin(\omega_0 t + \Phi)] \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} a \sin(\omega_0 t + \psi) f_{\Phi}(\alpha) d\psi \\ &= \frac{a}{2\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \sin(\omega_0 t + \psi) d\psi \\ &= 0 \end{aligned} \quad (5.3)$$

Por tanto, $X(t)$ es un proceso cuya media es 0. Si también se calcula la autocorrelación, se tiene que:

$$\begin{aligned} R_{xx}(t_1, t_2) &= E[X(t_1)X(t_2)] \\ &= E[a^2 \sin(\omega_0 t_1 + \Phi) \sin(\omega_0 t_2 + \Phi)] \end{aligned} \quad (5.4)$$

Haciendo uso de igualdades trigonométricas, se simplifica a:

$$\begin{aligned} R_{xx}(t_1, t_2) &= \frac{a^2}{2} E[\cos \omega_0(t_2 - t_1)] \\ &= \frac{a^2}{2} \cos(\omega_0(t_2 - t_1)) \\ &= \frac{a^2}{2} \cos(\omega_0 \tau) \end{aligned} \quad (5.5)$$

Como se puede observar en las ecuaciones 5.3 y 5.4, la media es una constante y la autocorrelación no depende de los instantes correlados t_1 y t_2 , sino de la diferencia entre ellos, τ . El proceso armónico se trata de un *proceso estacionario en el sentido amplio WSS*, es decir, su media y autocorrelación no cambian a lo largo del tiempo.

Para demostrar si el proceso es ergódico en media se necesita que la media del proceso sea un valor constante. Para ello se toma una realización de éste, $x(t) = a \sin(\omega_0 t + \phi)$, y se calcula la media que resulta ser $E[x(t)] = E[a \sin(\omega_0 t + \phi)] = 0$. Se cumple pues que el proceso armónico es *ergódico en media*. Si se calcula la función de autocorrelación de dicha realización, se obtiene que:

$$\begin{aligned} E[x(t)x(t + \tau)] &= \frac{a^2}{2} E[\sin(\omega_0 t + \phi) \sin(\omega_0 t + \omega_0 \tau + \phi)] \\ &= \frac{a^2}{2} E[\cos(\omega_0 \tau)] - \frac{a^2}{2} E[\cos(2\omega_0 t + \omega_0 \tau + 2\phi)] \\ &= \frac{a^2}{2} \cos(\omega_0 \tau) \end{aligned} \quad (5.6)$$

El valor obtenido coincide con la autocorrelación del PA y se considera también *ergódico en autocorrelación*. La PSD de una senoide consiste en un par de impulsos espectrales, localizadas en las frecuencias $\pm\omega_k$:

$$S_{xx}(f) = \frac{E[a^2]}{4} \{\delta(f - f_0) + \delta(f + f_0)\} \quad (5.7)$$

El estudio de este tipo de señales deterministas es de gran importancia debido a que muchas señales biomédicas son cuasi-periódicas, tales como la presión arterial (ABP), presión intracraneal (ICP), electrocardiogramas (ECG) y fotopleletismografías (PPG) [18]. Todas ellas pueden ser modeladas como una suma de sinusoides armónicas con frecuencia y fase tiempo-variantes.

5.1.2 Modelos de ruido

El ruido se trata de un proceso aleatorio que suele clasificarse según el entorno en el que aparece (ambiental, industrial, etc.). Otra clasificación menos común es según la potencia y la distribución de la densidad espectral de potencia. Se definen varios colores haciendo un paralelismo entre las longitudes de onda del espectro visible y las del espectro audible. Cada color vibra a frecuencias diferentes, que es como el ojo humano las distingue. Los infrasonidos (con frecuencias por debajo de los 20 Hz) se equipararían al infrarrojo y los ultrasonidos ($f > 20\text{kHz}$) con los ultravioleta. A continuación se exponen los tres modelos de ruido coloreado usados en esta tesis.

Ruido Blanco Gaussiano

El Ruido Blanco Gaussiano (White Gaussian Noise - WGN) es el modelo más generalizado de aleatoriedad y a partir de su representación se derivan otros modelos. El proceso se puede definir como un conjunto de VA $X = [X_1, X_2, \dots, X_n]$ que son independientes e idénticamente distribuidas (i.i.d) y muestra una función densidad de probabilidad que sigue una distribución normal o de *Gauss*. La función PDF se define mediante la ecuación 5.8. Como se puede observar, todo lo que se necesita es la media μ_x y la matriz de autocovarianza C_{xx} .

$$f_x = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^n \det(C_{xx})}} \exp\left(\frac{-1}{2}(x - \mu_x)^T C_{xx}^{-1}(x - \mu_x)\right) \quad (5.8)$$

La autocorrelación del PA se puede expresar como:

$$R_{xx}(\tau) = \sigma^2 \delta(\tau) \quad (5.9)$$

Donde σ^2 es la varianza del proceso. La PSD se puede calcular como la transformada de Fourier de la autocorrelación:

$$S_{xx}(f) = \sigma^2 \quad (5.10)$$

En las figuras 5.1.a y 5.1.b se puede observar una realización de WGN de 1000 muestras y su PSD estimada. Puede observarse como la potencia se reparte de forma uniforme en todo el espectro.

Este tipo de señales se ha empleado en varios estudios de medidas de regularidad, debido a que representan la mínima regularidad posible. Microelectrodos de registro (MER), electroencefalogramas (EEG), o electromiogramas (EMG) son señales biomédicas reales que poseen propiedades similares a las del proceso WGN [122].

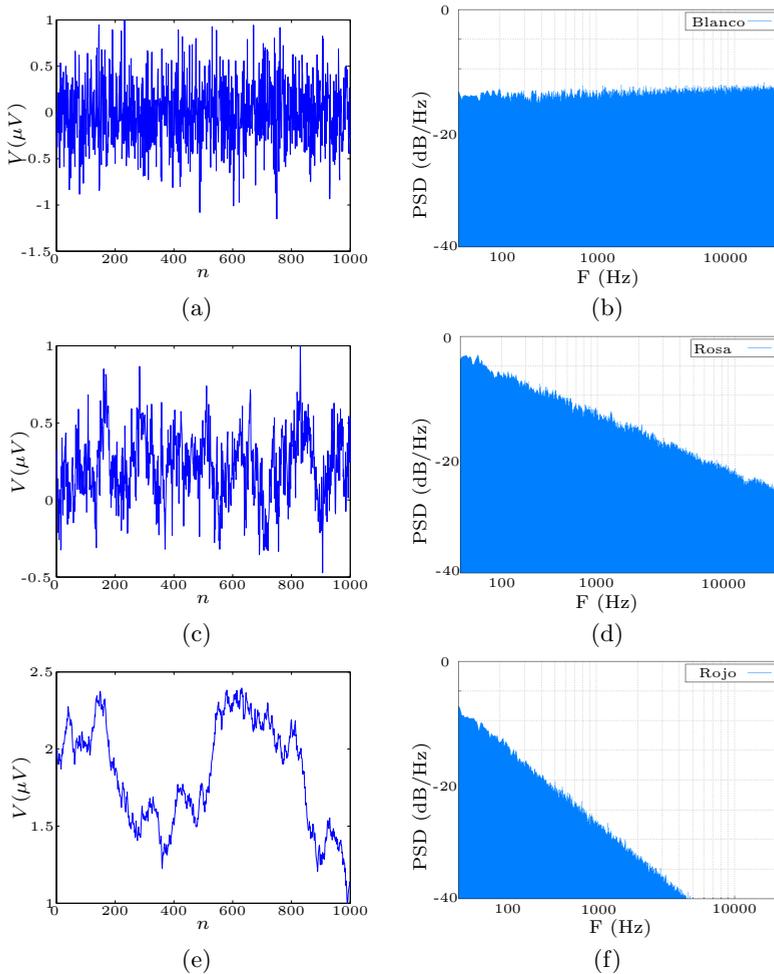


Figura 5.1: Distintos procesos de ruido coloreado. En la columna de la izquierda se presenta su distribución temporal y en la derecha su espectral. (a,b) Ruido blanco gaussiano, (c,d) ruido rosa y (e,f) ruido rojo.

Ruido Rosa

En el Ruido Rosa (Pink Noise - PN) solo se contienen todas las frecuencias audibles para los humanos (20 a 20000 Hz). La diferencia entre los procesos WGN y PN radica en cómo se distribuye la potencia en estas frecuencias. Mientras que en el proceso WGN la potencia por Hz es constante en todo el rango frecuencial, en el ruido rosa la potencia decrece al aumentar la frecuencia. El ruido rosa se percibe de forma uniforme porque tiene la misma potencia por octava. Una octava es una banda de frecuencias cuya frecuencia más alta es el doble que su frecuencia más baja. Por ejemplo, la banda de 20 a 40 Hz es una octava y la potencia cae $3dB$. Por esta razón, el ruido rosa es también conocido por ruido $1/f$. En la gráfica 5.1.(c) se representa una realización temporal y en la 5.1.(d) su PSD.

Respecto a sus aplicaciones, el ruido rosa se usa bastante a menudo para comprobar y equalizar altavoces en espacios cerrados. En estos últimos años, también ha resultado ser útil en estudios de eficiencia empresarial, donde se ha demostrado que el ruido rosa puede enmascarar sonidos en bajas frecuencias y ayudar a los trabajadores a mejorar su productividad y concentración [123].

Ruido Rojo o Browniano

La nomenclatura de este ruido lleva muchas veces a equívoco, ya que a veces se designa como ruido marrón ("Brown"). Esta designación no tiene nada que ver con el color de la longitud de onda, que está más cercano al rojo, sino en honor a Robert Brown que fue el descubridor del movimiento Browniano. Su PSD es proporcional a $1/f^2$, dicho de otra forma, cae 6 dB por octava. Es un ruido compuesto principalmente por frecuencias graves y medias. Las figuras 5.1.(e) y 5.1.(f) muestran una representación temporal y la DEP del proceso.

Pese a que no es un ruido muy común, existe en la naturaleza y puede ser generado por un algoritmo que simule el movimiento Browniano. Dicho fenómeno describe el movimiento que aparece en algunas partículas microscópicas que se hallan en un medio acuoso. El movimiento aleatorio se debe a que la superficie de las partículas es bombardeada continuamente por las moléculas del fluido sometidas a agitación térmica.

5.1.3 Proceso MIX(P)

El proceso MIX(P) fue introducido por Pincus en [42] y utilizado para caracterizar la medida de entropía ApEn. Se trata de una familia de procesos aleatorios cuyo grado de regularidad es controlado por el parámetro P , de forma que el proceso se convierte tanto más aleatorio a medida que aumenta P . Por tanto, se genera un proceso armónico para $P = 0$ y un proceso formado por variables uniformemente distribuidas para $P = 1$.

Formalmente, para poder generar un proceso MIX(P) es necesario aplicar los siguientes pasos:

- Se fija el parámetro P en el rango $0 \leq P \leq 1$.
- Se define el PA $X_j = \sqrt{2} \sin \frac{2\pi j}{12} \forall j$.
- Se define Y_j como un proceso formado por VA que siguen una distribución uniforme en el rango $[-\sqrt{3}, \sqrt{3}]$.
- Se genera el proceso Z_j que sigue una distribución de Bernoulli, siendo $Z_j = 1$ con probabilidad P y $Z_j = 0$ con probabilidad $P - 1$.
- Finalmente, se genera el proceso $MIX_j(P) = (1 - Z_j)X_j + Z_jY_j$.

Este proceso tiene el aliciente de que es una mezcla con componentes deterministas y aleatorios. Además, es un proceso normalizado ya que tiene media 0 y desviación estándar 1 $\forall P$. En la figura 5.2 se representan 3 secuencias temporales y la PSD del proceso MIX para $P = 0.1$, $P = 0.3$ y $P = 0.7$. Se puede observar claramente la irregularidad creciente en función de P tanto en las secuencias temporales, como en la PSD, donde la potencia del ruido crece y el pico del armónico decrece.

5.1.4 Señales biomédicas sintéticas

La principal razón de usar señales biomédicas sintéticas es que se tiene un control sobre sus parámetros estadísticos y el resultado de los análisis son similares a los obtenidos con señales reales. En esta tesis se genera un electrocardiograma (ECG) sintético para analizar la influencia de los spikes en el dominio temporal y frecuencial.

Un ECG, se define como una representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón [124]. Mediante los análisis de estas señales se pueden detectar crecimientos de las cavidades cardíacas y alteraciones del ritmo.

Un latido cardíaco normal presenta unas *ondas* e *intervalos* que indican la actividad cardíaca. Las ondas más importantes son la onda P, el complejo QRS (ondas Q, R y S) y la onda T. Respecto a los intervalos, distancias temporales entre ondas, se encuentran los llamados PR, QT y RR. El intervalo RR corresponde al tiempo entre dos ondas R consecutivas y dividido entre 60 segundos representa la frecuencia cardíaca.

El algoritmo utilizado para generar las señales ECG sintéticas forma parte del paquete software disponible en Physionet [125], bajo licencia GNU GPL. El generador, llamado *ECGSYN*, recibe como entrada una serie de parámetros seleccionados por el usuario: la frecuencia cardíaca media, la frecuencia de muestreo f_s ,

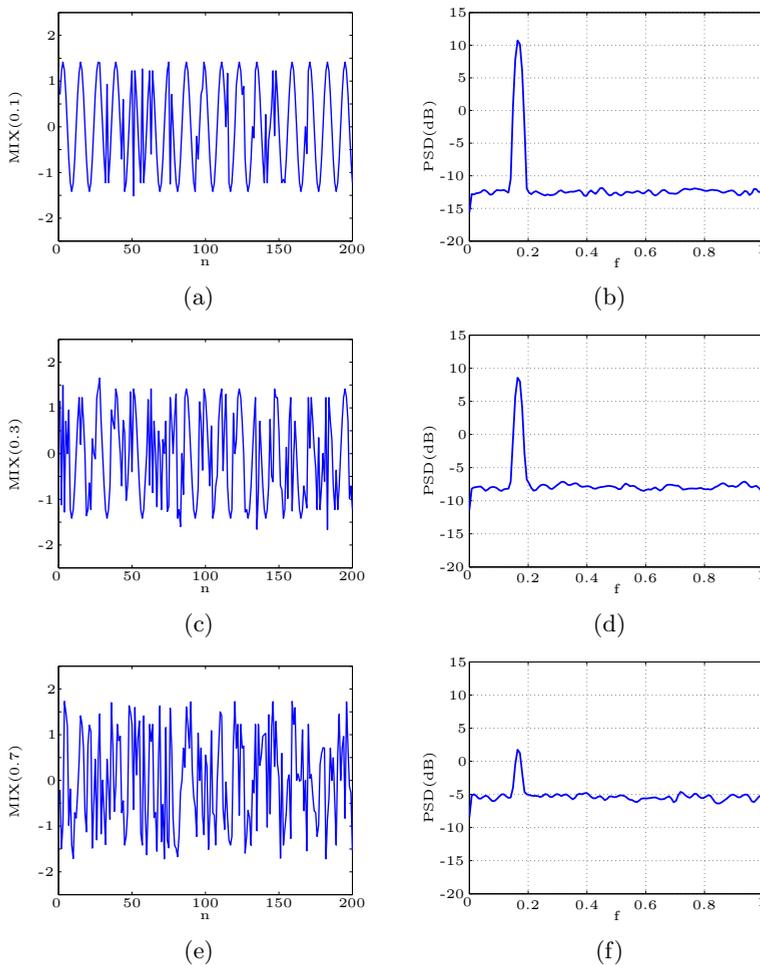


Figura 5.2: Distintas realizaciones del proceso MIX(P) con distinto grado de aleatoriedad. En las gráficas de la izquierda se muestran su representación temporal y a la derecha su representación espectral. Los grados de aleatoriedad son: (a,b) $P = 0.1$, (c,d) $P = 0.3$ y (e,f) $P = 0.7$. Todos los registros representados tienen una duración de $N = 200$ muestras.

el número de latidos, la morfología de la señal (tiempos, amplitudes y duración de las ondas P, Q, R, S y T) y la desviación estándar de los intervalos RR. Los valores asignados a estos parámetros por defecto son $fs = 100\text{Hz}$, la frecuencia cardíaca ($fc = 60\text{bpm}$) y la desviación estándar del ritmo ($\sigma = 1.0$). La frecuencia de muestreo se establece a 100Hz para evitar una frecuencia próxima al valor de Nyquist, el cuál puede afectar al cálculo de entropía [110]. El resto de paráme-

tros son asignados por el desarrollador como óptimos. La figura 5.3.a muestra una realización de 10 segundos con estos parámetros.

Aplicando un detector de picos al ECG obtenido anteriormente se pueden generar registros RR. En la figura 5.3.b se representa un ejemplo de señal RR sintética con 1000 latidos.

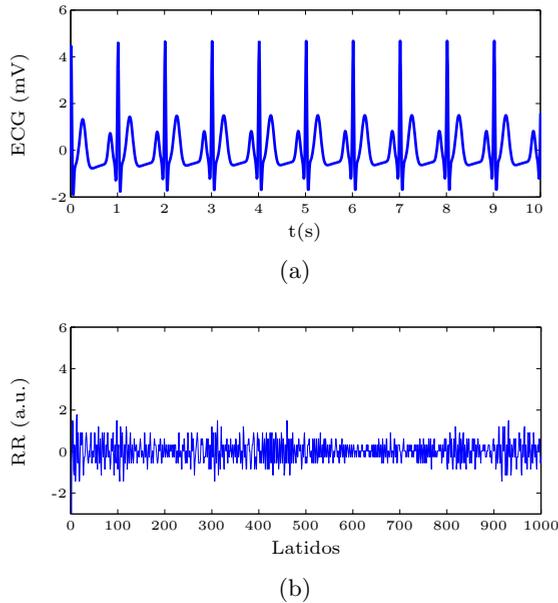


Figura 5.3: (a) Señal ECG sintética de 10 segundos de duración, muestreada a una frecuencia $f_s = 100\text{Hz}$ y una frecuencia cardíaca de 60bpm (b) Señal RR sintética de $N = 1000$ latidos.

5.2 Señales reales

La presente sección expone las señales biomédicas reales que se usan como conjunto experimental de esta tesis y que describen la actividad de órganos, tales como el corazón o el cerebro. En los experimentos llevados a cabo en esta tesis, se utilizan las bases de datos que dispone el grupo de investigación de Informática Industrial, Comunicaciones y Automática (GIICA) de la Universidad Politécnica de Valencia. Las bases de datos de fibrilación auricular y EEG han sido cedidas por el Dr. V. Kremen que pertenece al Departamento de Cibernética de la Universidad Técnica de Praga [126, 127].

5.2.1 Registros RR

Las secuencias RR disponibles pertenecen a la base de datos *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial RR Interval Sub-Study Database (CAST)* [9, 128]. Existen tres clases de registros, correspondientes a pacientes medicados diariamente con: 35-50mg de encainida (*e*), 100mg de flecainida (*f*) y 200-250mg de moricicina (*m*).

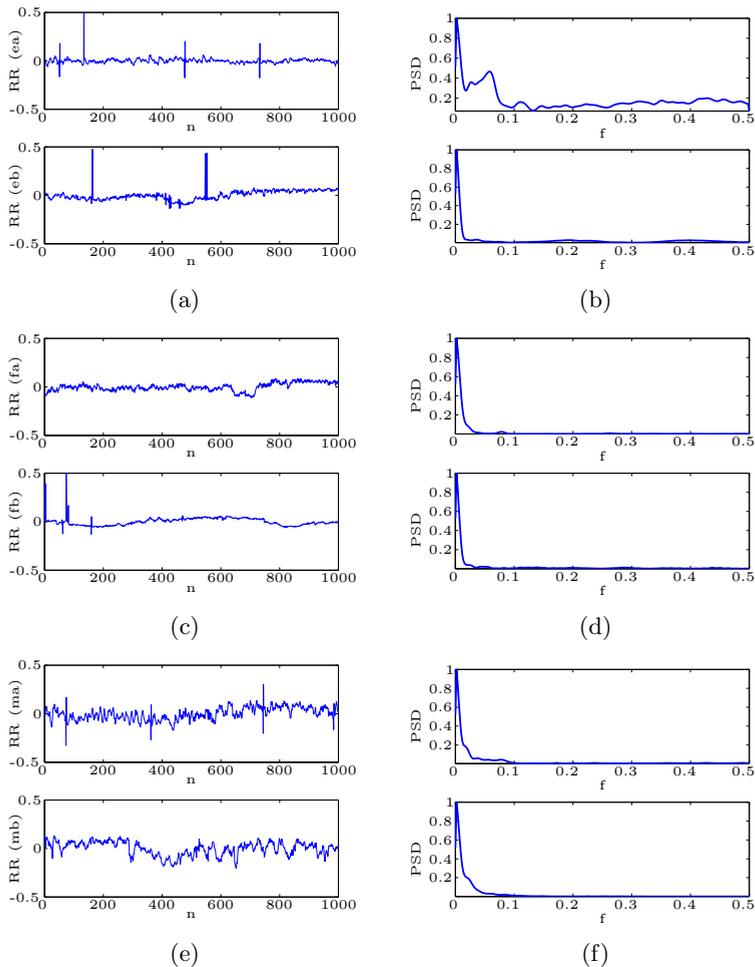


Figura 5.4: En las figuras de la izquierda se muestran tres registros RR pertenecientes a pacientes con problemas cardíacos. En cada gráfica se representa la señal antes (superior) y después (inferior) de tomar la siguiente medicación: (a) encainida (b) flecainida y (c) moricicina. En las gráficas de la derecha se representa el espectro de los registros.

La base de datos contiene registros de pacientes que aún no han tomado la medicación (a) y registros de los mismos pacientes cuando ya la han tomado (b). La base de datos se puede descargar en Physionet [125] (figura 5.4).

El número de sujetos de control es distinto según la medicación. En el caso de pacientes medicados con encainida, existen 286 registros; con flecainida 229 pacientes y con moricicina 294 pacientes. La duración de las señales es variable entre 21 y 24 horas, obteniendo señales de más de 100000 muestras. El análisis realizado en los posteriores experimentos ha sido de 100 pacientes de cada clase (a y b), siendo cada señal truncada en 100 segmentos de $N = 1000$ muestras cada uno.

En la mayoría de registros representados puede observarse la presencia de errores en la detección de ondas QRS, denominados latidos ectópicos. Se trata de errores de estimación que si no han podido ser corregidos, quedan identificados como *spikes*. Para que dichos errores no interfieran en el estudio de caracterización, se aplica un algoritmo de corrección.

Existen varios algoritmos de corrección automática de registros RR [129, 130]. En esta tesis se utiliza un método muy simple, basado en [131], que consiste en realizar un filtro de mediana para obtener una estimación del intervalo RR correcto. Si el valor obtenido es 1.25 veces mayor (latido perdido), o 0.75 veces menor (falso positivo) que el valor esperado, se sustituye por un nuevo valor correspondiente a la interpolación de las dos muestras adyacentes. Ambos umbrales son establecidos mediante inspección visual. La figura 5.5 muestra un segmento de un paciente medicado con encainida, en el que se observan 5 *spikes*. El filtro de mediana aplicado se encarga de eliminar dichos *spikes*.

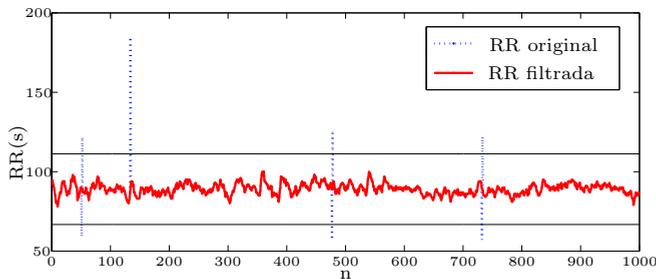


Figura 5.5: En la línea punteada en azul se representa la secuencia original de un registro RR obtenido al medicar a un paciente con encainida (eb). En rojo, el registro RR resultante tras aplicar un filtro de mediana, con el que se pretende eliminar los latidos ectópicos presentes en la señal original.

5.2.2 Electroencefalogramas (EEG)

El electroencefalograma (EEG) es un registro de la actividad eléctrica producida por las neuronas del encéfalo a través de electrodos situados en el cuero cabelludo o en la base del cráneo. Las ondas generadas abarcan frecuencias desde 0.5Hz hasta unos 100Hz, con amplitudes comprendidas entre $5\mu\text{V}$ y $200\mu\text{V}$ y suelen descomponerse en cinco bandas para su análisis e interpretación [132] (figura 2.2).

Los registros EEG utilizados en esta tesis se clasifican en 5 clases (A–E), estando formada cada clase por 100 segmentos de un único canal de 23.6 segundos de duración ($f_s = 173.61\text{Hz}$). Estos segmentos han sido seleccionados y modificados mediante inspección visual, eliminando de esta forma la aparición de *outliers* debidos a la actividad muscular o a movimientos oculares.

Las clases A y B consisten en registros tomados de sujetos sanos. Los voluntarios se encontraban despiertos en un estado de relajación con los ojos abiertos (A) y cerrados (B). Las series obtenidas muestran un ritmo fisiológico predominante, el denominado ritmo *alfa*, que ocurre en el rango de frecuencias entre 8-13 Hz (figuras 5.6.e y 5.6.f).

Por otra parte, las clases C, D y E pertenecen a 5 pacientes epilépticos que han conseguido tener un completo control de los ataques. Los segmentos en la clase D han sido registrados en la zona epileptogénica, mientras que los pertenecientes a la clase C se han registrado en el hipocampo, que se encuentra en el hemisferio opuesto del cerebro. Si bien las clases C y D contienen solo actividad medida durante intervalos libres de ataques, la clase E está compuesta únicamente por actividad convulsiva. Los ataques epilépticos representan un estado patológico de la actividad cerebral, caracterizados por descargas sincronizadas de grandes grupos de neuronas [72].

Esta base de datos, utilizada también en [133], es de libre distribución y se puede descargar en <http://epileptologie-bonn.de>. La figura 5.6 muestra para cada clase una representación temporal y su PSD correspondiente.

5.2.3 Electrogramas Auriculares (A-EGM)

La Fibrilación Auricular (Atrial Fibrillation - FA) se trata de una arritmia en la que la aurícula no está sincronizada con los ventrículos y late a un ritmo más rápido. La causa de debe a que existe una corriente reentrante de un pulso eléctrico en la aurícula y se manifiesta en el ECG con una onda base que reemplaza a las ondas P. El ritmo rápido e irregular de la FA causa que la sangre fluya más rápidamente a través de la aurícula, aumentando la probabilidad que se produzca un coágulo sanguíneo. Si el coágulo es bombeado fuera del corazón y llega al cerebro puede resultar en un derrame cerebral [134].

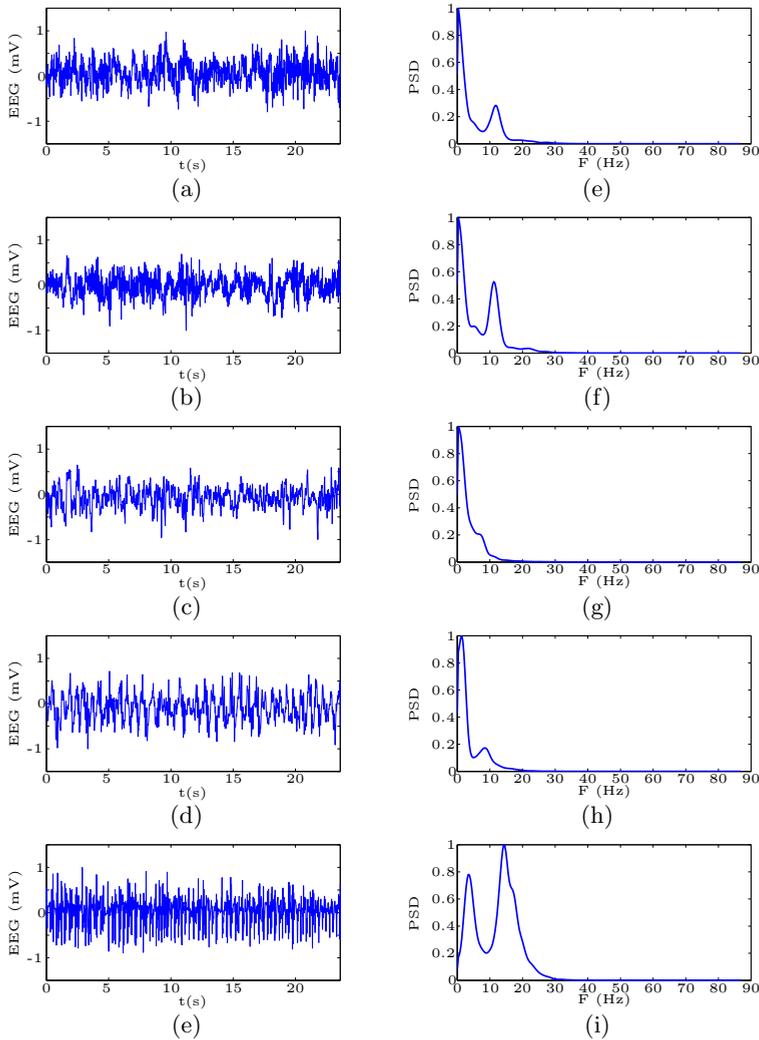


Figura 5.6: Realizaciones temporales y PSD de las 5 clases de interés. Los registros mostrados pertenecen a sujetos de control con (a) los ojos abiertos y (b) cerrados. Los registros en (c,d,e) a sujetos patológicos.

En el caso de FA paroxismal, el foco de activación se encuentra dentro de las venas pulmonares [135]. En este caso, se considera la técnica de aislar las VP por ablación. El proceso para identificar los lugares de ignición de FA, ha sido razón de estudio en los últimos años [70]. Los registros analizados se denominan Electrogramas Auriculares (A-EGM).

La base de datos utilizada ha sido registrada y anotada independientemente por tres electrofisiólogos que aplican ablación por radiofrecuencia (RFA) de FA [126]. Consta de 113 A-EGM, registrados por el dispositivo CardioLab7000, Prucka Inc. durante episodios de FA, muestreados a 997 Hz y remuestreados a 1 kHz. Cada señal A-EGM tiene una duración de 1500ms.

Se clasifican en cuatro niveles de fraccionado diferente según Wellens *et al.* [136]. Las cuatro clases consideradas son:

- **C0:** No fraccionado.
- **C1:** Fraccionado A-EGM con activaciones periódicas.
- **C2:** Mezcla de A-EGM fraccionados y no fraccionados periódicos.
- **C3:** A-EGM de alta frecuencia con actividad continua e irregular.

Las 113 señales se dividen en las 4 clases de la siguiente manera: 22 registros C0, 42 registros C1, 36 registros C2 y 13 registros C3. La figura 5.7 representa un ejemplo de cada clase.

Este ejemplo ilustra claramente cómo la PSD aplicada directamente a procesos no estacionarios no tiene mucho sentido. En este caso, las señales pertenecientes a las clases C0 y C2 tienen una PSD similar, pero su comportamiento en el tiempo no lo es.

Las cuatro clases analizadas se clasifican en dos grupos principales. Se considera que las clases C0 y C1 provienen de zonas no consideradas como foco de activación, ni mantenimiento de FA, y por tanto, se trata de lugares no recomendados para ablación. La clase se denomina a partir de ahora *NRA* (*No Recomendados para Ablación*). Sin embargo, C2 y C3 se generan en lugares que pueden iniciar o mantener FA y por tanto, recomendados para ablación *RA* (*Recomendado para Ablación*).

5.3 Generación de outliers: trenes de *spikes*

El algoritmo encargado de generar *spikes* utilizado en los experimentos posteriores, se basa en los estudios [18, 95, 137]. Para poder generar las secuencias de *spikes* se definen previamente 3 VA que denotan sus propiedades: la primera referente al tren en su conjunto y las otras dos a la forma de cada *spike*.

- **Cantidad (C):** Esta variable contiene el número de *spikes* del tren. Se trata de una VA binomial $B(N_s, p_s)$, donde N_s es el número de muestras del tren de spikes y p_s es la probabilidad de aparición de los *spikes*.

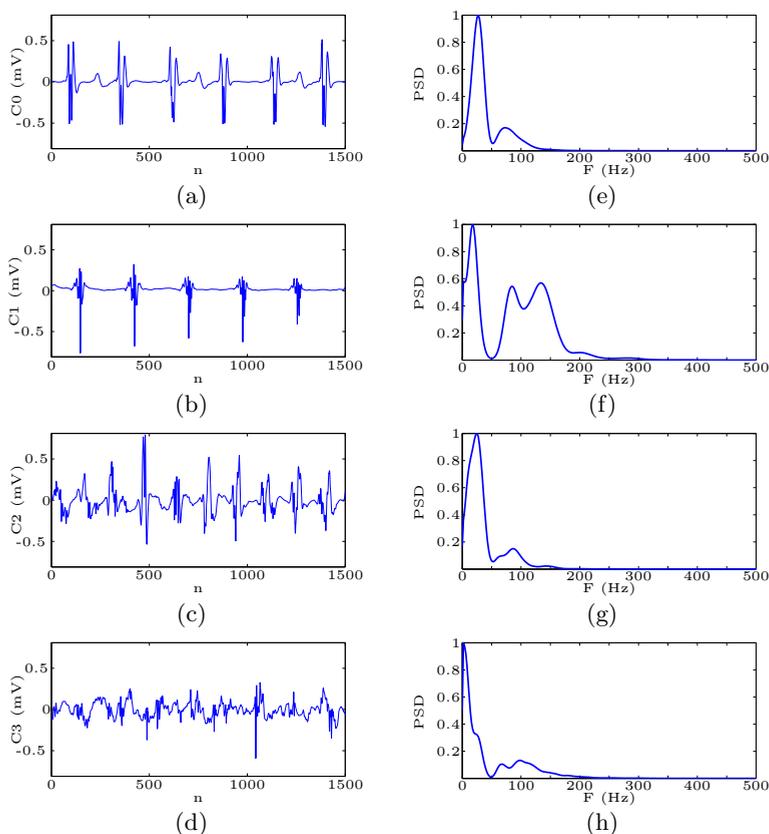


Figura 5.7: A la izquierda se representan secuencias temporales pertenecientes a las 4 clases de interés (C0, C1, C2 y C3). Las clases C0 y C1 (a,b) indican que la zona es no recomendada para ablación y las clases C2 y C3 (c,d) que sí es recomendada. En las gráficas de la derecha queda representada su PSD.

- Amplitud (A):** Esta variable contiene la amplitud de los *spikes*. En este caso, la PDF sigue una distribución normal $N(\mu_A, \sigma_A^2) = N(0, (KV)^2)$, siendo K un valor entero y V la amplitud pico a pico de la señal base a la que se superponen los *spikes*. Como para cada tren de *spikes* es necesario generar tantos valores como *spikes* contenga la secuencia, la variable A se trata realmente de un proceso aleatorio.
- Duración (D):** Define la duración de los *spikes* en número de muestras. Se trata de una VA binomial $B(N_D, p_D)$, donde N_D representa el máximo valor de duración posible de los *spikes* y p_D la probabilidad de que los valores de duración obtenidos sean bajos o altos.

Para la mayoría de experimentos realizados y si no se especifica lo contrario, los *spikes* considerados tienen una duración de una muestra y por tanto aparecen en un solo punto de la señal muestreada. Éste valor de duración es más cercano a la realidad, ya que en la mayoría de señales reales, los *spikes* son cortos como es el caso de los latidos ectópicos en señales ECG. Sin embargo, en muchas ocasiones los amplificadores operacionales de los dispositivos electrónicos reciben valores de señal por encima de su tensión de alimentación y aparece el fenómeno de *saturación*. Tras generarse la conversión A/D, en el procesado de la señal, estas saturaciones pueden considerarse como *spikes* de larga duración.

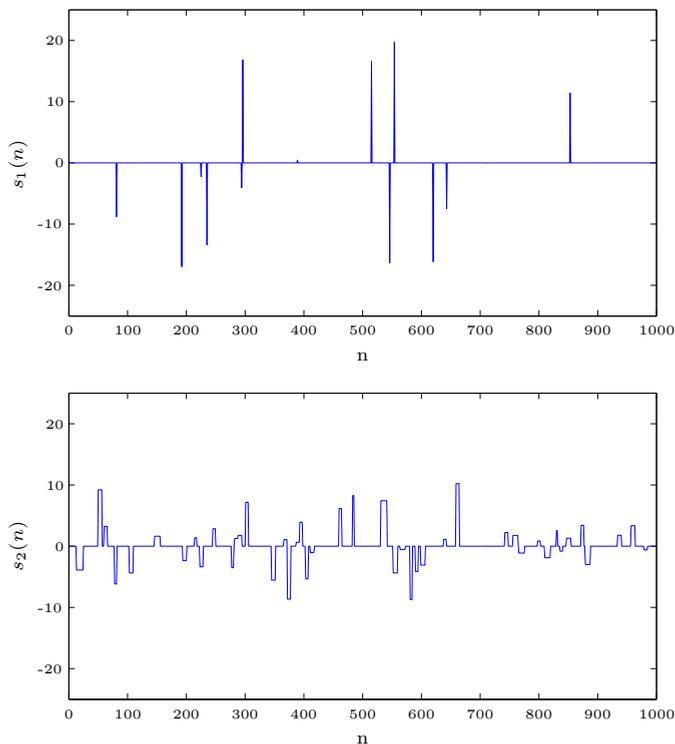


Figura 5.8: Secuencias con distinta cantidad de *spikes* C , amplitud A y duración D . En la gráfica superior se representa $s_1(n)$, señal cuya duración D es de una muestra. La probabilidad de *spikes* es $p_s = 1\%$ y la amplitud A sigue una distribución $N(0, (20V)^2)$. En la gráfica inferior, $s_2(n)$ se trata de un tren de *spikes* de menor amplitud $A \sim N(0, (10V)^2)$, mayor número de *spikes* $C \sim B(1000, 0.05)$ y duración $D \sim B(10, 0.5)$.

La figura 5.8 muestra dos secuencias $s_1(n)$ y $s_2(n)$ en las que se puede observar claramente cómo difieren la cantidad, duración y amplitud de los *spikes* en ambos casos. La primera realización $s_1(n)$ se trata de un tren de *spikes* con

$C \sim B(1000, 0.01)$, en el que la duración es de una muestra y la amplitud $A \sim N(0, (20V)^2)$.

Matemáticamente, $s_1(n)$ se puede definir como:

$$s_1(n) = A_1\delta(n - n_1) + A_2\delta(n - n_2) + \dots + A_k\delta(n - n_k) = \sum_k A_k\delta(n - n_k) \quad (5.11)$$

donde $\delta(n)$ es la función delta de Dirac discreta definida como:

$$\delta(n) = \begin{cases} 1, & n = 0 \\ 0, & n \neq 0 \end{cases}$$

donde A_k es la amplitud de cada *spike* y n_k su posición. Estos valores se obtienen a partir del proceso binomial $C \sim B(N_s, p_s)$.

El otro ejemplo representado $s_2(n)$ se ha definido de la misma manera, pero con otras VA. En este caso, la probabilidad de *spikes* es del 5%, siendo $C \sim B(1000, 0.05)$. La amplitud es menor $A \sim (0, (10V)^2)$ y la duración mayor $D \sim B(10, 0.5)$.

$$s_2(n) = A_1\tau(n - n_1) + A_2\tau(n - n_2) + \dots + A_k\tau(n - n_k) = \sum_k A_k\tau(n - n_k) \quad (5.12)$$

$$\tau(n) = \begin{cases} 1, & 0 \leq n \leq D_k \\ 0, & n > D_k \end{cases}$$

donde n_k representa en este caso el momento inicial del pulso, y D_k la duración de cada *spike*.

En la figura 5.9.a se muestra una secuencia de una señal ECG generada sintéticamente (5.1.4) y en 5.9.b su PSD. Puede observarse como se trata de una señal determinista que distribuye su potencia principalmente en frecuencias bajas. En las gráficas inferiores, se superponen a dicha señal, trenes de *spikes* de distinta amplitud, duración y en distintas cantidades.

En las gráficas 5.9.c y d se superponen *spikes* con una probabilidad $p_s = 1\%$ y $D = 1$. El efecto de los *spikes* en la PSD provoca un aumento en la potencia de la señal en frecuencias altas y suaviza los armónicos que aparecían en bajas frecuencias. En las gráficas 5.9.e y f, a la señal ECG se le ha superpuesto un tren de *spikes* donde se ha incrementado la probabilidad de *spikes* y la amplitud respecto al caso 5.9.c y d. La cantidad de *spikes* es $C \sim B(1000, 0.05)$, la amplitud $A \sim (0, (2V)^2)$ y la duración, que es variable en este caso, se define como $D \sim B(10, 0.05)$. El

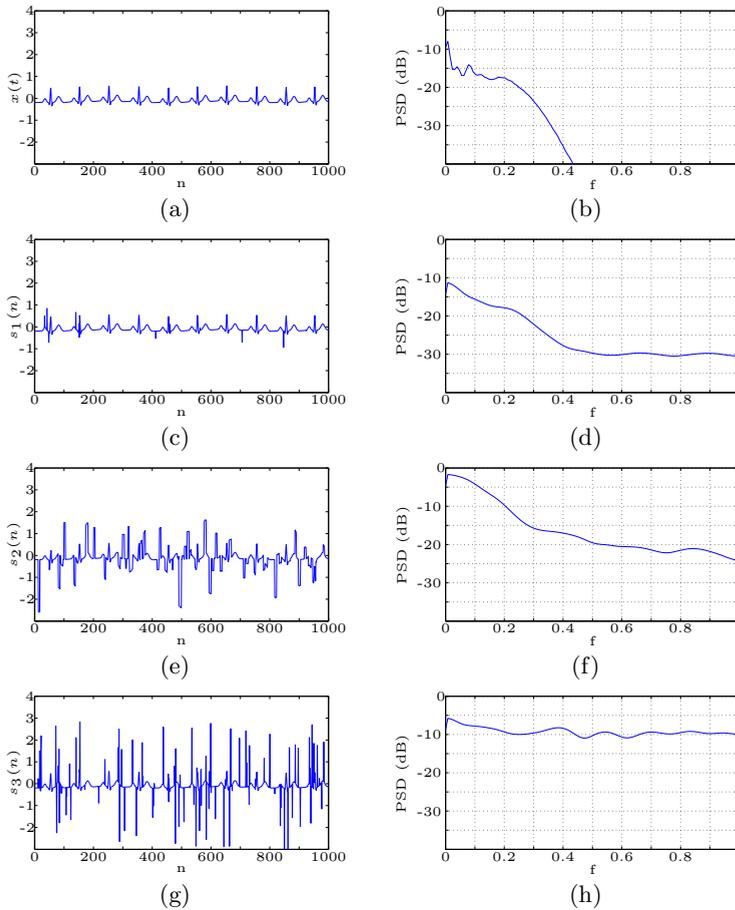


Figura 5.9: (a) Secuencia de un registro ECG generado sintéticamente. En el resto de gráficas de la izquierda se superponen *spikes* con distintas propiedades. En (c) la secuencia de *spikes* se define por la VA $C \sim B(1000, 0.01)$. En (e), las VA que la definen son $C \sim B(1000, 0.05)$, $D \sim B(10, 0.05)$ y $A \sim (0, (2V)^2)$. Finalmente en (g), las secuencias contienen mayor cantidad de *spikes* y son de mayor amplitud: $C \sim B(1000, 0.1)$ y $A \sim (0, (5V)^2)$. En las gráficas de la derecha se representa la PSD correspondiente a cada secuencia de la columna izquierda.

hecho de aumentar los valores en las 3 VA, provoca un incremento de la potencia en todas las bandas de frecuencia. Este comportamiento era esperable, ya que al aumentar la cantidad de *spikes* la señal es más irregular y, por tanto, se aumenta la potencia en frecuencias altas. Por otra parte, el hecho de aumentar la duración de los *spikes* genera una regularidad encubierta en la señal que aumenta la potencia en frecuencias bajas. Aunque la potencia en frecuencias bajas es mayor que en

altas, los armónicos han desaparecido, indicando que el tren de *spikes* prevalece frente a la secuencia ECG. Finalmente, en las figuras 5.9.g y h, a la señal ECG se superpone un tren de *spikes* de mayor amplitud y con una probabilidad $p_s = 10\%$. La PSD obtenida es prácticamente plana, sugiriendo que se trata de un proceso WGN. En este caso, los *spikes* tienen tanta influencia que enmascaran totalmente a la señal original. Esta última conclusión indica que en los experimentos llevados a cabo posteriormente no tiene sentido aplicar tasas de *spikes* superiores al 10%.

Capítulo 6

Experimentos y resultados

Este capítulo presenta los experimentos realizados y los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, con los que se pretende evaluar el comportamiento de las medidas de complejidad consideradas en presencia de spikes. Así mismo, se pretende averiguar si dicha influencia es distinta según el tipo de spike utilizado (amplitud, posición y cantidad) y según los propios parámetros de la medida.

Para verificar el comportamiento obtenido sobre señales sintéticas, donde las condiciones son controladas por el investigador, y para validar los resultados, se analiza la influencia de los spikes sobre señales reales.

6.1 Metodología experimental

En este capítulo se pretende cumplir con el objetivo principal de la tesis, que consiste en analizar la influencia de los *spikes* en las medidas de regularidad expuestas en el capítulo 3. Para poder cumplir dicho objetivo, se plantean una serie de preguntas, cuya respuesta sólo puede obtenerse realizando una serie de experimentos y analizando los resultados. Algunas de estas preguntas son:

- ¿Influyen los *spikes* de la misma manera a las diferentes medidas de complejidad?
- ¿La influencia del *spike* es la misma independientemente del proceso aleatorio base al que se superponen?
- ¿Es esta influencia independiente de las propiedades de los spikes como su amplitud o su duración?

- ¿La influencia de los spikes depende de los propios parámetros de las medidas de regularidad?

Algunas de estas preguntas ya fueron planteadas por Lake *et. al* en [15], donde realizan un estudio exhaustivo únicamente de SampEn en registros HRV. Los autores descubren que episodios de sepsis en pacientes neonatos provocan una reducción en la entropía. La presencia de sepsis se asocia a que existe una reducción en la variabilidad de la señal y aparecen deceleraciones transitorias (spikes) en el ritmo cardíaco (HR), lo que permite su pronta detección. Muchos de estos registros HR pasan por tres fases claramente diferenciadas: (i) registros HR con variabilidad normal, (ii) reducción de la variabilidad con alguna deceleración transitoria y (iii) deceleraciones continuas. Para entender mejor el efecto de la reducción de la variabilidad con deceleraciones, se han generado procesos *sustitutos* a partir de registros HR reales.

El método de usar procesos *sustitutos* fue introducido por Theiler *et al.* en 1992 [138] y consiste en generar un nuevo proceso que tenga la misma media, varianza y potencia espectral que el original. Para ello, primero se calcula la transformada de Fourier de la serie original. Seguidamente, se modifican las fases para que sean aleatorias y se aplica la transformada inversa de Fourier [21].

Se considera el proceso $B(t)$ formado por una señal de ritmo cardíaco, a la cual se le ha superpuesto un registro con un único spike $S(t)$, simulando una deceleración transitoria. El proceso *sustituto* obtenido $C(t)$ es:

$$C(t) = B(t) + S(t) \quad (6.1)$$

El proceso $S(t)$ considerado está compuesto por un único spike de amplitud Δ y duración εN latidos. La media de este proceso μ_s se considera una VA de dos modos, un primer modo de media constante $\mu_s = \mu_0$ y probabilidad $1 - \varepsilon$; y un segundo modo de media $\mu_s = \mu_0 + \Delta$ y probabilidad ε . La varianza de dicho proceso se puede calcular como $\sigma_s^2 = \Delta^2 \varepsilon (1 - \varepsilon)$. La varianza del proceso compuesto $C(t)$ es la suma de ambas, asumiendo la independencia estadística entre ellas.

$$\sigma_c^2 = \sigma_b^2 + \sigma_s^2 = \sigma_b^2 + \Delta^2 \varepsilon (1 - \varepsilon) \quad (6.2)$$

Una vez definidos los estadísticos, Lake *et al.* ofrecen una aproximación de SampEn para el proceso compuesto $C(t)$ en función de r y de las varianzas σ_b y σ_s , aplicable a registros de reducida variabilidad con deceleraciones transitorias.

$$SampEn(m, r, N) \approx -\log \frac{r}{\sqrt{\pi}} - \frac{\sigma_s^2}{2\sigma_b^2} \quad (6.3)$$

Para poder obtener dicha aproximación, es necesario realizar una serie de suposiciones:

- La amplitud del spike Δ debe ser mucho mayor que r y σ_B , de forma que haya pocas o ninguna coincidencia entre muestras de dentro y fuera del spike.
- El umbral r debe ser pequeño.
- La varianza de la señal base, debe ser mayor que la del spike: $\sigma_B^2 > \sigma_S^2 \rightarrow \sigma_B^2 > \Delta^2 \varepsilon (1 - \varepsilon)$.

Como puede observarse en la aproximación de SampEn, la relación entre la entropía y el efecto de los *spikes* es claro. Cuando a la señal original se superponen *spikes* de gran amplitud (Δ) o de larga duración (ε), se aumenta la varianza del registro combinado σ_C^2 y con ello la tolerancia $r\sigma_C$, provocando, por tanto, un incremento en la probabilidad condicional (CP) y un decremento en SampEn. En [15] se aplica el método a un registro *sustituto* y la entropía cae de 1.3 a 0.75 cuando la varianza combinada se debe en un 50 % al spike.

En los experimentos realizados a continuación se pretende ampliar dicho estudio al resto de medidas de regularidad y analizar cómo afectan los *spikes* no sólo a SampEn, sino a otras medidas como ApEn, LZC y DFA. El tamaño de las secuencias es un factor que afecta en mayor o menor medida a todos los métodos de regularidad. Para que no sea un factor influyente en los experimentos, todas las secuencias tienen una misma duración de 1000 muestras. Éste valor sigue la recomendación hecha en [42, 108] de utilizar un tamaño entre 100 y 5000. También se considera que $N = 1000$ se trata de una longitud adecuada en estudios previos de LZC [72, 86] y DFA [118].

En un primer experimento, se analiza experimentalmente el efecto que tiene en cada una de las medidas un único *spike*, en el que su amplitud y duración son fijas. En el mismo experimento, se realiza un test de relativa consistencia para examinar si la influencia del spike es diferente según los parámetros propios de las distintas medidas. La propiedad de **relativa consistencia** en las medidas de regularidad fue introducida por Lake en [15] para evaluar la influencia de los parámetros m y r . Si un proceso aleatorio S muestra un menor valor de entropía que otro T para unos valores de m y r dados $SampEn(m_1, r_1)(S) \leq SampEn(m_1, r_1)(T)$, la medida de regularidad SampEn se considera relativamente consistente si para otros valores de m y r , se sigue cumpliendo que $SampEn(m_2, r_2)(S) \leq SampEn(m_2, r_2)(T)$. El término de estabilidad también podría ser utilizado en este contexto al ser menos confuso que el de relativa consistencia. Una medida debe considerarse estable si mantiene un mismo comportamiento independientemente de los parámetros de entrada.

Una vez se conoce el efecto que produce un único *spike*, se evalúa en un experimento más cercano a la realidad, el efecto que tienen secuencias con varios spikes. El objetivo de este experimento es doble: Por una parte, analizar la robustez de las distintas medidas de regularidad frente a estos *outliers*, y por otra parte, profundizar en dicha caracterización al modificar las VA de cantidad (C), amplitud (A) y duración (D) que definen el tren de *spikes*. La propiedad de **robustez** adquiere en este contexto el significado de invariable frente a outliers [18, 94]. Se considera que una medida de regularidad es robusta si la variación en la complejidad resultante al aplicar el método a un registro contaminado con spikes es mínima frente al mismo registro no contaminado.

Los dos experimentos anteriores utilizan los procesos sintéticos con grado de aleatoriedad variable expuesto en el capítulo 5.1.3. En un tercer test, se busca ofrecer un enfoque más práctico y realizar un estudio de la influencia de los *spikes* en señales biomédicas reales. Todas estas señales se han utilizado en estudios previos [126, 133] con fines clasificatorios, diferenciando principalmente entre sujetos de control y patológicos. El objetivo de este experimento es observar si sigue habiendo separabilidad tras añadir *spikes* en distintas proporciones.

Tras realizar el análisis con los registros RR, que se caracterizan por ser señales interferentes que contienen gran cantidad de *spikes*, se realiza un último test para comparar si los resultados obtenidos con los *spikes* sintéticos coinciden con los propios *spikes* de las señales reales. Finalmente, se realiza una discusión acerca de los resultados obtenidos, comparándolos con estudios previos.

Para evaluar los resultados se aplican las técnicas estadísticas definidas en la sección 4.3. En el caso de los contrastes de hipótesis (TTest y test Mann-Whitney-U), el valor crítico del intervalo de aceptación de la hipótesis nula H_0 utilizado es del 5%. Las gráficas empleadas consisten en curvas ROC y diagramas que representan la distribución de los resultados mediante su valor medio y dispersión ($\mu \pm 2\sigma$).

6.2 Experimento 1. Influencia de un único spike. Test de consistencia relativa.

Este experimento pretende profundizar en el análisis que realizaron Lake *et al.* con SampEn en [15] y repetirlo con otras medidas. Todos los métodos considerados reciben parámetros de entrada que influyen en mayor o menor medida en el desarrollo del método. La búsqueda de los parámetros óptimos ha sido objeto de multitud de investigaciones, las cuáles han demostrado cómo cada aplicación necesita distintos valores en función de las señales consideradas o del objetivo perseguido. En este caso, los parámetros óptimos deben cumplir con que la capacidad de segmentación entre procesos sea máxima y que la influencia de los *spikes* sea mínima; todo ello para un amplio abanico de procesos.

En este primer experimento se pretende alcanzar un doble objetivo:

- Averiguar el efecto en las medidas de regularidad consideradas, cuando un *spike* es superpuesto a una señal base dada. Además, se debe analizar en qué punto de la formulación matemática aparece tal influencia y cómo podría evitarse.
- Realizar el test de consistencia relativa o estabilidad que se fundamenta en examinar si se obtienen valores de regularidad coherentes entre distintos procesos al variar los parámetros de la propia medida.

Para realizar el experimento, es necesario efectuar una serie de fases. En una primera fase, se generan sintéticamente los procesos que se van a emplear. La figura 6.1 representa una realización de todos ellos:

- El proceso $S(t)$ consiste en un tren de spikes que contiene un sólo *spike* de parámetros fijos y controlados: la amplitud del *spike* es $A = 10$ y la duración es $D = 10$ muestras.
- Los PA base a los que se superpone el *spike* anterior. En este caso, se emplean dos procesos con grado de aleatoriedad muy distinta. El proceso $B_1(t)$ que consiste en un proceso MIX(0.1) de notable regularidad y el proceso $B_2(t)$ que se trata de WGN.
- Los procesos $C_1(t)$ y $C_2(t)$, que son generados como una combinación lineal de los anteriores: $C_i(t) = B_i(t) + S(t)$.

Una vez generados estos procesos, se aplican los métodos de regularidad considerados, tanto a los procesos base, como a los procesos combinados resultantes de superponer el *spike* a la señal original. Los métodos se aplican considerando un rango de valores para los parámetros de entrada. De esta forma, se pretende averiguar si la influencia del *spike* varía en dicho rango. Los resultados obtenidos para cada una de las medidas son los siguientes:

1. Entropía ApEn y SampEn

Los algoritmos que ejecutan las medidas de entropía ApEn y SampEn reciben como parámetros de entrada el tamaño de los patrones m y el umbral de detección r . La elección de ambos parámetros es vital para obtener valores de entropía consistentes. Dicha elección está sujeta a un compromiso entre precisión y capacidad de discriminación. La medida es más precisa cuando se aumenta el número de patrones coincidentes (m pequeño y r elevado), aunque si se eligen valores de r excesivos, se pierde detalle de la señal.

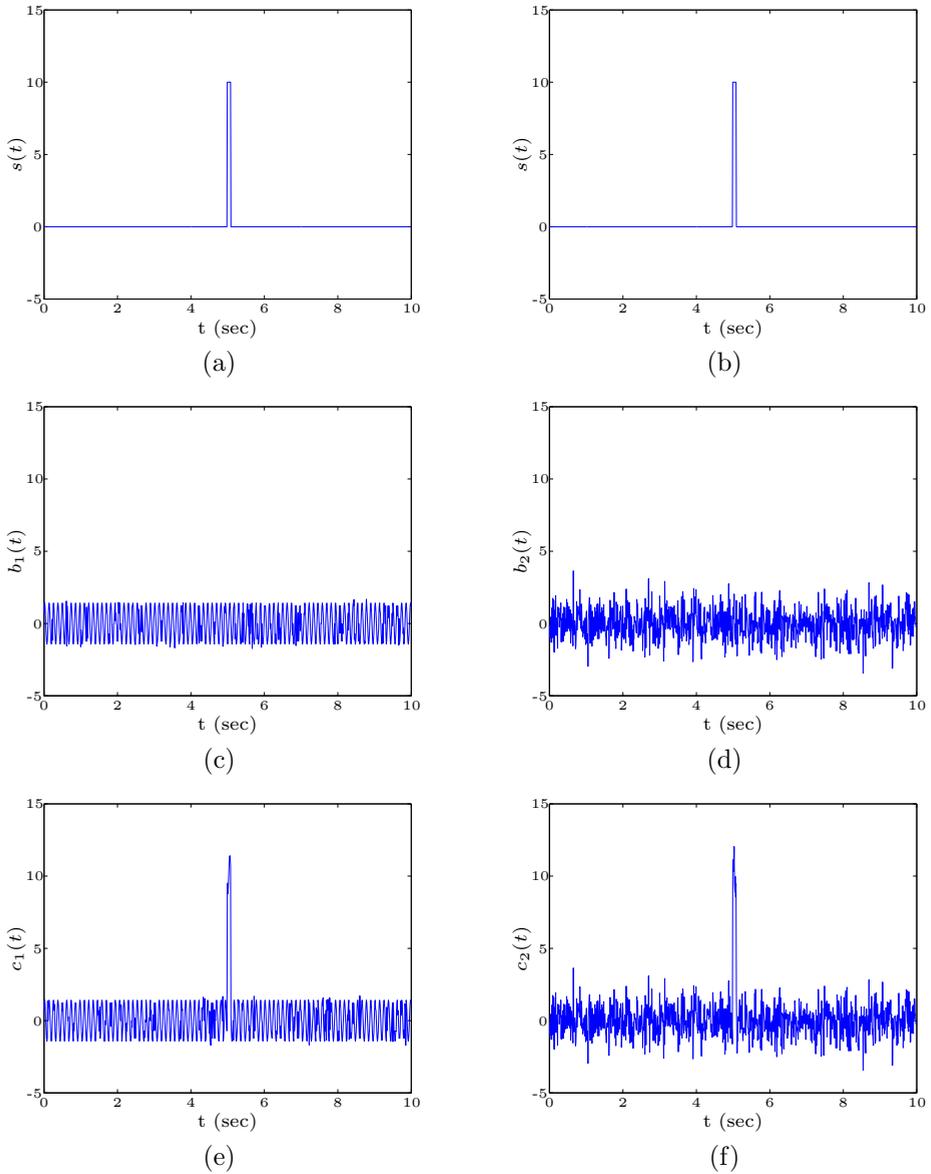


Figura 6.1: Realizaciones individuales de los distintos PA considerados. En (a,b) se presenta una realización del proceso $S(t)$, $s(t)$. En (c) se presenta $b_1(t)$, una realización del proceso MIX(0,1) y en (d) $b_2(t)$, una realización del proceso WGN. En (d,e) se representa una realización de los procesos combinados, $C_i(t)$, para cada tipo. En (d) se presenta $c_1(t)$, una realización del proceso MIX(0,1) con la secuencia $s(t)$ y en (e) se presenta $c_2(t)$, una realización del proceso combinado WGN con el spike.

En las gráficas 6.2.a y b se representan los valores de entropía ApEn y SampEn al aplicar el método a los procesos $B_2(t)$ y $C_2(t)$. Los parámetros utilizados en ambas figuras son $m = 2$ y un valor r comprendido entre $0.01 \leq r \leq 0.6$ que permita evaluar el comportamiento ante las variaciones de r . La mayoría de estudios previos recomiendan utilizar un valor de $m = 2$ y un valor de r , comprendido entre 0.15 y 0.25 [1, 2, 42, 108], pero en este caso se ha decidido evaluar el comportamiento en un rango mayor.

La evolución de ApEn, representada en 6.2.a, demuestra que se pueden obtener valores muy diferentes de entropía en función de r y que por tanto, ApEn debe considerarse poco consistente con éste parámetro. Las siguientes afirmaciones ayudan a entender mejor dicha conclusión:

- Si se elige un valor inapropiado como por ejemplo $r = 0.02$, el valor obtenido para el proceso WGN ($ApEn_{B_2} = 0.07$) es menor que el obtenido para el proceso determinista MIX ($ApEn_{B_1} = 0.43$), resultado que carece de sentido.
- El sesgo entre ambos procesos es variante según r . En algunos casos, al superponer el *spike* al proceso WGN se provoca un aumento en la entropía, y en otros, una disminución:

$$\begin{aligned} \text{Si } r < 0.2 &\rightarrow ApEn_{S_2} < ApEn_{C_2} \\ \text{Si } r \geq 0.2 &\rightarrow ApEn_{S_2} \geq ApEn_{C_2} \end{aligned} \quad (6.4)$$

En el caso de SampEn (gráfico 6.2.b), puede observarse cómo es mucho más consistente ya que no se cumplen ninguna de las 3 afirmaciones anteriores:

- Los valores de entropía obtenidos para el proceso WGN son siempre superiores a los del proceso MIX(0.1), independientemente del valor de r .
- El sesgo entre ambos procesos es más o menos constante. Se cumple que $SampEn_{S_2} > SampEn_{C_2} \forall r$ y puede por tanto afirmarse, que introducir un único *spike* en un proceso WGN reduce el valor de SampEn, independientemente del parámetro r elegido.

Los valores óptimos de m y r se han elegido en base a dos principios:

- Maximizar el número de patrones coincidentes y por tanto el valor de ApEn, tal y como se sugiere en [1].
- Minimizar el efecto de los *spikes*, y que por tanto, no exista mucha separación entre los valores obtenidos del proceso base sin *spikes* ($SampEn_B$) y con los spikes superpuestos ($SampEn_C$).

Teniendo en cuenta ambos principios y analizando el gráfico 6.2, se puede concluir que $m = 2$ y $r = 0.2$ son los valores más adecuados para realizar posteriores análisis. La tabla 6.1 muestra para estos parámetros, los resultados obtenidos de entropía ApEn y SampEn aplicados a los cuatro PA de

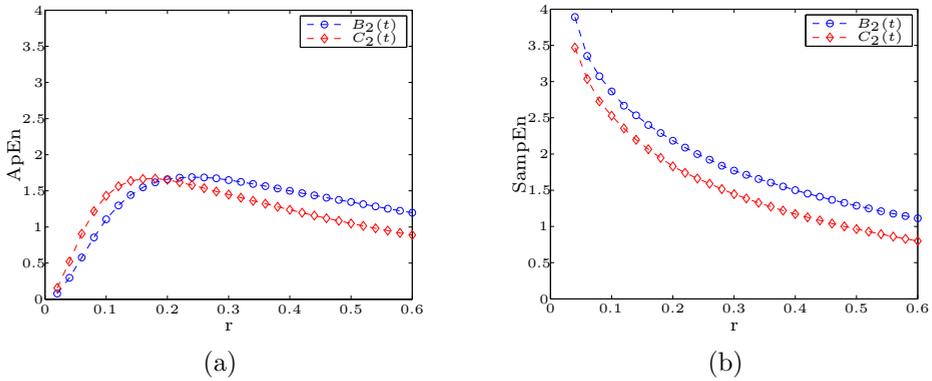


Figura 6.2: Medidas de entropía (a) ApEn y (b) SampEn del proceso WGN antes ($S_2(t)$) y despues de superponer un *spike* ($C_2(t)$), aplicando como parámetro $m = 2$.

interés.

De la tabla 6.1 se pueden extraer una serie de observaciones referentes a la influencia de los *spikes* en las medidas de regularidad:

- Aunque el test de robustez frente a *spikes* se realizará más adelante, a priori ApEn parece más robusta frente a éstos que SampEn, ya que el sesgo de la entropía estimada entre los procesos $B_2(t)$ y $C_2(t)$ es menor en ApEn. En el caso de los procesos $B_1(t)$ y $C_1(t)$, la influencia del spike es prácticamente nula.
- La influencia del spike en ambas medidas depende del PA base al que se superpongan. Si se trata de un proceso determinista ($S_1(t)$) la entropía aumenta, mientras que si se trata de un proceso con carácter aleatorio ($S_2(t)$), la entropía decrece.
- Al añadir el *spike* el número de *matches* encontrados crece, tanto V (tamaño m), como U ($m + 1$). Esto se debe a que el *spike* aumenta la media y desviación estándar de la señal y por tanto ocurren mas matches por debajo del umbral $r\sigma$. La diferencia en el comportamiento entre los dos PA radica en que el incremento en el número de patrones es menor en un proceso más determinista.

Antes de finalizar el análisis de las medidas de entropía, se ha considerado interesante evaluar experimentalmente la ecuación 6.6 que relaciona SampEn con las varianzas de los procesos $B_i(t)$ y $S(t)$. Teniendo en cuenta que los procesos base están normalizados $\sigma_B = 1$ y que la varianza del proceso $S(t)$ es $\sigma_S = 0.991$, al aplicar la ecuación se obtiene que:

Tabla 6.1: Valores de entropía ApEn y SampEn con $m = 2$ y $r = 0.2$. A y B representan el número de matches encontrados de longitud m y $m + 1$ respectivamente. Se muestra el valor medio y desviación obtenidas tras ejecutar varias simulaciones. Los cuatro procesos considerados son: $B_1(t)$ y $C_1(t)$ que corresponden al proceso MIX(0.1) antes y después de superponer el spike y los procesos $B_2(t)$ y $C_2(t)$ correspondientes al proceso WGN.

		V ($\mu_V \pm \sigma_V$)	U ($\mu_U \pm \sigma_U$)	Entropía ($\mu \pm \sigma$)
ApEn	$B_1(t)$	49.19 ± 2.95	81.56 ± 2.55	0.71 ± 0.05
	$C_1(t)$	50.10 ± 2.77	83.45 ± 2.38	0.72 ± 0.05
	$B_2(t)$	2.43 ± 0.08	13.68 ± 0.37	1.66 ± 0.02
	$C_2(t)$	4.90 ± 0.32	25.66 ± 1.30	1.65 ± 0.02
SampEn	$B_1(t)$	23.75 ± 0.87	39.52 ± 1.09	0.50 ± 0.01
	$C_1(t)$	24.28 ± 0.77	40.46 ± 1.05	0.51 ± 0.01
	$B_2(t)$	0.70 ± 0.03	6.21 ± 0.11	2.18 ± 0.04
	$C_2(t)$	1.94 ± 0.11	12.10 ± 0.52	1.82 ± 0.01

$$SampEn(m, r, N) \approx -\log \frac{r}{\sqrt{\pi}} - \frac{\sigma_S^2}{2\sigma_B^2} \quad (6.5)$$

$$SampEn(2, 0.2, 1000) \approx -\log \frac{0.2}{\sqrt{\pi}} - \frac{0.991}{2} = 1.68 \quad (6.6)$$

Por tanto, la entropía obtenida al aplicar la ecuación 6.6 es $SampEn_{C_i} = 1.68$. Por otra parte, los valores obtenidos al aplicar experimentalmente los métodos a los procesos C2 y C1 son: $SampEn_{C_2} = 1.82$ y $SampEn_{C_1} = 0.51$. Realizando una comparación de estos resultados, se obtiene que en el caso del proceso WGN la fórmula se aproxima bastante, pero no ocurre así con el proceso MIX(0.1).

2. Complejidad Lempel-Ziv

Para poder aplicar LZC a un PA, las secuencias temporales deben transformarse en secuencias finitas de símbolos. El número de símbolos β es un parámetro de entrada del método y se debe comprobar si la medida es consistente con dicho parámetro. Además de analizar las variaciones según β , se pretende aprovechar el test para evaluar la influencia de superponer un *spike* a los dos PA base empleados.

Utilizar una codificación con más símbolos permite mantener más información de la señal durante el proceso de búsqueda de patrones, pero la hace más sensible a señales interferentes y *outliers* [115]. Sin embargo, estas interferencias no modifican sustancialmente la complejidad calculada y el método ofrece resultados muy consistentes con señales irregulares y con ruido de fondo.

El número de patrones coincidentes obtenidos es directamente proporcional a β , y por tanto, es necesario realizar una normalización del tamaño de la señal N y del número de símbolos β . La figura 6.3 muestra para los dos procesos base utilizados en este test $B_1(t)$ y $B_2(t)$, la influencia del número de símbolos β en el valor de complejidad. También se representa la influencia entre los procesos base antes y después de añadir el *spike*. La tabla 6.2 muestra los valores de complejidad obtenidos y el número de patrones coincidentes de los cuatro PA para $\beta = \{2, 3\}$. Puede observarse como no existe sesgo entre los valores de complejidad estimados de los procesos originales ($B_1(t)$ y $B_2(t)$), respecto a los mismos procesos contaminados con spikes ($C_1(t)$ y $C_2(t)$).

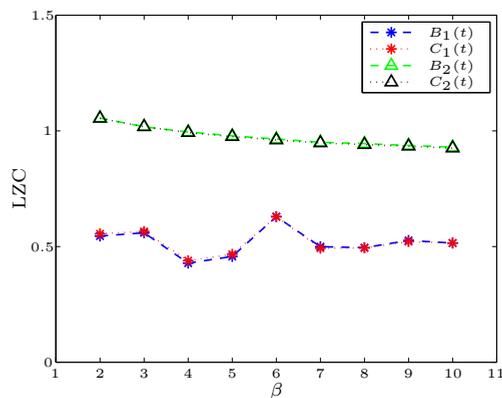


Figura 6.3: LJC del proceso MIX(0.1) $B_1(t)$ y del proceso WGN $B_2(t)$. También se representa la complejidad LJC de los mismos procesos al superponer un spike: $C_1(t)$ y $C_2(t)$.

Las observaciones que se pueden extraer al analizar la gráfica 6.3 son las siguientes:

- La medida es consistente con el número de símbolos β , ya que LJC es capaz de separar perfectamente entre ambos procesos, independientemente de la codificación empleada.
- La variación en la complejidad al superponer un *spike* es mínima en los dos PA y puede intuirse que se trata de una medida bastante robusta. La influencia del *spike* es independiente del número de símbolos utilizado.

Aunque la medida es consistente con el número de símbolos β utilizados, interesa utilizar valores pequeños por varias razones. En primer lugar, si β es pequeño, la robustez a *outliers* es mayor. En segundo lugar, el algoritmo es más simple y se ejecuta antes, permitiendo el análisis de señales en tiempo real. En tercer y último lugar, se obtiene el máximo valor de complejidad para el proceso WGN. Por tanto, este valor de β se considera como óptimo

Tabla 6.2: Valores de LZC con $\beta = 2$ y $\beta = 3$ para los 4 procesos considerados: $B_1(t)$ que consiste en un proceso MIX(0.1), $C_1(t)$ que es el mismo proceso MIX al superponer un spike, $B_2(t)$ que se trata de un proceso WGN y $C_2(t)$, que es el proceso WGN al superponer el spike. $c(n)$ representa el valor de subsecuencias encontradas, a partir del cual se obtiene el valor de complejidad.

β	PA	$c(n)$	LZC
2	$B_1(t)$	54.9 ± 4.31	0.557 ± 0.042
	$C_1(t)$	55.8 ± 4.22	0.566 ± 0.042
	$B_2(t)$	105.76 ± 1.85	1.064 ± 0.012
	$C_2(t)$	105.75 ± 1.89	1.063 ± 0.018
3	$B_1(t)$	89.5 ± 5.07	0.569 ± 0.031
	$C_1(t)$	90.1 ± 5.05	0.572 ± 0.031
	$B_2(t)$	161.8 ± 2.12	1.023 ± 0.013
	$C_2(t)$	161.6 ± 2.21	1.022 ± 0.014

y es el valor utilizado en el resto de experimentos, coincidiendo con estudios previos de LZC [65, 72, 114, 139, 140].

El umbral TH elegido para particionar la serie temporal en una secuencia binaria puede ser la media o la mediana de la señal. Tal y como se sugiere en [86, 141], se utiliza la mediana por ser un parámetro más robusto frente a *outliers*.

3. Complejidad DFA

En [142] se realiza un análisis del método en sistemas interferentes con el objetivo de minimizar el efecto de tendencias y reconocer si un punto de *crossover* indica una transición entre tipos de correlación o un cambio de comportamiento. En este mismo estudio, se realiza un test para examinar la influencia con la longitud de las series temporales N y con el orden de integración ρ . El orden del polinomio de integración utilizado es un parámetro que influye en el coeficiente obtenido. En caso de señales WGN con tendencias lineales, la variación de ρ provoca desplazamientos verticales de $F(l)$ y en señales con tendencias sinusoidales puras, se modifica el punto de *crossover* a escalas mayores. Debido a que todas los procesos sintéticos aplicados en nuestros análisis tienen un mismo tamaño, únicamente se analiza la estabilidad respecto al orden del polinomio utilizado.

Las gráficas 6.4.a y 6.4.b representan para los cuatro procesos analizados la función de fluctuación ($\log_{10}(F(l))$) en diferentes escalas. En el caso del proceso MIX (Fig. 6.4.a), se puede observar cómo la pendiente α no es constante y aparece un punto de *crossover* que separa dos regiones de escalado diferentes (α_1 y α_2). El fenómeno de *crossover* se produce por un cambio en las propiedades de correlación de la señal en diferentes escalas temporales.

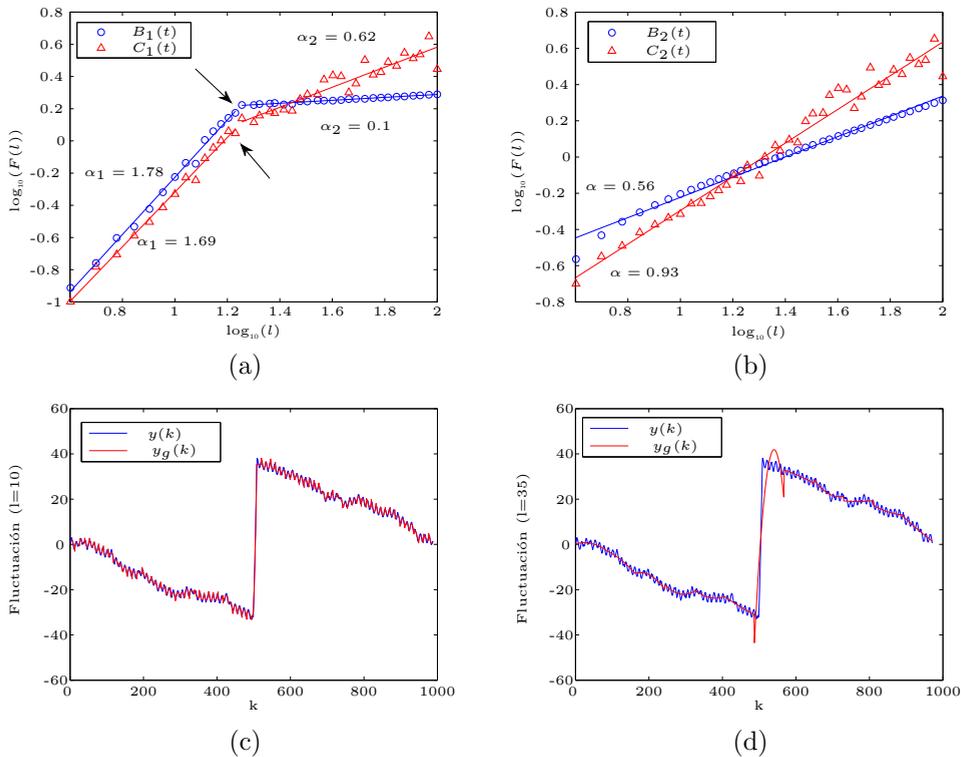


Figura 6.4: Función $\log_{10}(F(l))$ vs $\log_{10}(l)$ para el proceso (a) MIX(0.1) y (b) WGN. Los círculos pertenecen al proceso base (sin spike) y los triángulos al proceso base tras superponer el spike $S(t)$. En el caso MIX, las flechas indican el punto de *crossover*. En el caso del proceso MIX(0,1), se representa la señal integrada $y(k)$ y la tendencia local $y_g(k)$ para las escalas (c) $l=10$ y (d) $l=35$. El orden de integración aplicado es $\rho = 2$.

En este caso, el efecto de superponer un *spike* $s(t)$ al proceso MIX, tiene mayor influencia en altas escalas que en bajas. La razón es que para $l \geq 18$, el spike entero queda incluido dentro de una misma ventana, lo que supone un cambio de tendencia muy brusco respecto a las ventanas que no lo incluyen.

En las figuras 6.4.c y 6.4.d se representa para dos escalas distintas, la señal integrada $y(k)$ y la tendencia local calculada $y_g(k)$. Se muestra cómo la diferencia entre ambas señales es mucho mayor en escalas altas $l = 35$ que en bajas $l = 10$. También se denota que al utilizar un orden de integración alto, aparecen oscilaciones en $y_g(k)$ que empeoran la aproximación entre ambas señales. En el gráfico 6.4.b se representa la función de fluctuación para el proceso WGN. La función $\log_{10}(F(l))$ tiene un ajuste más aproximado

Tabla 6.3: Coeficientes α_1 y α_2 del proceso MIX y α del proceso WGN antes ($B_i(t)$) y despues $C_i(t)$ de superponer el spike $s(t)$

ℓ	PA	α_1	α_2	α
1	$B_1(t)$	0.20 ± 0.07	0.12 ± 0.06	N.A.
	$C_1(t)$	0.68 ± 0.01	0.68 ± 0.01	N.A.
	$B_2(t)$	N.A.	N.A.	0.50 ± 0.04
	$C_2(t)$	N.A.	N.A.	0.84 ± 0.02
2	$B_1(t)$	1.87 ± 0.02	0.09 ± 0.01	N.A.
	$C_1(t)$	1.92 ± 0.03	0.62 ± 0.01	N.A.
	$B_2(t)$	N.A.	N.A.	0.51 ± 0.03
	$C_2(t)$	N.A.	N.A.	0.93 ± 0.02
3	$B_1(t)$	1.98 ± 0.04	0.10 ± 0.01	N.A.
	$C_1(t)$	2.01 ± 0.05	0.63 ± 0.01	N.A.
	$B_2(t)$	N.A.	N.A.	0.51 ± 0.03
	$C_2(t)$	N.A.	N.A.	0.98 ± 0.02

con una única pendiente α . El efecto de incluir un único spike incrementa considerablemente el valor de dicha pendiente.

Respecto al valor óptimo que debe escogerse, deben tenerse en cuenta una serie de postulaciones:

- El orden de integración elimina la tendencia polinomial de orden ρ de la secuencia inventanada y la tendencia de orden $\rho - 1$ de la señal original. Esta es la razón expuesta por Chen *et al.* en [117], por la que no puede utilizarse un orden muy bajo ($\rho = 1$) en algunos procesos con carácter pseudo-determinista. Para que el método sea válido el coeficiente obtenido debe cumplir que $\alpha \leq \rho + 1$. Si esto no se cumple, debe aplicarse el método con un orden mayor.
- Por otra parte, utilizar un orden alto en el polinomio puede proporcionar una mejor aproximación de los datos (particularmente con señales de tendencias polinómicas). Sin embargo, en la mayoría de casos ocurre una sobrestimación de las muestras y los resultados de DFA son erróneos, sugiriendo comportamientos inexistentes (ver figura 6.4 c y d). Tras representar la función $F(l)$ del proceso MIX(0.1) con un orden $\rho = 10$, se obtienen 2 puntos de crossover que sugieren 3 comportamientos distintos según la escala, resultado que carece de sentido en este PA.
- Otro inconveniente de utilizar un orden polinómico muy alto es que debe cumplirse que el límite inferior de la escala debe ser $l \geq \rho + 2$ y, por tanto, se pierde resolución en escalas bajas. Además, el método es más costoso computacionalmente y disminuye la capacidad de segmentación entre procesos [118].

La tabla 6.3 muestra para un orden de integración $\rho = 1, 2$ y 3 el coeficiente de escalado α para el caso del proceso WGN ($B_2(t)$ y $C_2(t)$) y α_1, α_2 para los procesos MIX ($B_1(t)$ y $C_1(t)$). En el caso del proceso MIX, la influencia del spike afecta considerablemente en escalas altas sin importar el orden de integración. En escalas bajas, la medida es más robusta al *spike* con órdenes de integración mayores, ya que se suaviza la señal y por consiguiente el efecto del *spike*. En el caso de los procesos $B_2(t)$ y $C_2(t)$, la influencia del *spike* incrementa el factor de escalado α y son estadísticamente diferentes $\forall \rho$.

Por tanto, teniendo en cuenta que los resultados obtenidos son bastante consistentes cuando el polinomio es de orden bajo, y que el orden de integración $\rho = 1$ no puede aplicarse en muchos procesos, se escoge como óptimo el valor $\rho = 2$.

6.3 Experimento 2. Influencia de trenes de *spikes* aleatorios. Test de robustez.

El test de robustez presentado a continuación pretende analizar la influencia de *spikes* en las diferentes medidas de regularidad. A diferencia del experimento anterior, en el que se ha examinado la contribución de un único *spike*, en esta prueba se generan trenes con multitud de *spikes*. Los trenes generados se han definido en la sección 5.3 y son superpuestos a los distintos procesos base. El tren $S(t)$, a diferencia del utilizado en el experimento anterior, es generado a partir de tres VA que definen los *spikes*: cantidad C , amplitud A y duración D (anexo A). Para poder realizar una caracterización exhaustiva de la influencia en los algoritmos, se examina cada una de dichas variables por separado.

Inicialmente se evalúa C generando secuencias con distinta cantidad de *spikes* y superponiendo estas señales a procesos MIX(P) (sección 5.1.3). El parámetro P controla el grado de regularidad de la señal, siendo MIX(0) un proceso armónico y MIX(1) un proceso formado por variables uniformemente distribuidas. La VA C se trata de una VA de Bernoulli $B(N_s, p_s)$, donde la probabilidad p_s se estudia en el rango $[0, 10\%]$, con incrementos del 1%. Tal y como se sugiere en el capítulo 5.3, no tiene sentido utilizar probabilidades de *spike* mayores, ya que el tren de *spikes* domina la regularidad del proceso compuesto. Todos los *spikes* tienen una duración de una única muestra y la amplitud A sigue una distribución de probabilidad normal $N(0, (KV)^2)$ representando V la amplitud pico a pico del proceso original MIX(P). Si no se especifica lo contrario, el valor de K utilizado por defecto es $K = 3$.

Posteriormente se evalúa la influencia de la amplitud y duración de los *spikes*. Para estos experimentos, los procesos base son los expuestos en la sección 5.1.2: ruido blanco gaussiano ($WN(t)$), rosa ($PN(t)$) y rojo ($RN(t)$). Todos estos procesos se

Tabla 6.4: Valores obtenidos al aplicar $ApEn(2, 0.2, 1000)$ a tres PA con distinto grado de aleatoriedad. V y U representan el número de *matches* encontrados de tamaño m y $m + 1$. Los valores de ϕ_m y ϕ_{m+1} indican la media de los logaritmos obtenidos a partir de V y U . Respecto a los procesos, $B_1(t)$ se trata de un proceso armónico simple $MIX(0)$ y $C_1(t)$ el mismo proceso con el tren de *spikes* superpuestos. El proceso $B_2(t)$ se trata de un proceso $MIX(0.3)$. $C_2(t)$ es la versión combinada con spikes. Los procesos $B_3(t)$ y $C_3(t)$ son la versión base y combinada de un proceso $MIX(0.8)$

PA	V	U	ϕ_m	ϕ_{m+1}	ApEn
$B_1(t)$	83.16	111.17	-2.25	-2.48	0.23 ± 0.01
$C_1(t)$	56.31	86.64	-2.87	-3.41	0.54 ± 0.03
$B_2(t)$	14.29	40.50	-3.63	-5.01	1.37 ± 0.04
$C_2(t)$	15.40	47.07	-3.44	-4.79	1.35 ± 0.03
$B_3(t)$	2.48	14.67	-4.29	-6.13	1.84 ± 0.02
$C_3(t)$	6.13	30.89	-3.71	-5.31	1.59 ± 0.03

caracterizan principalmente por tener una PSD de distinto ancho de banda. Han sido utilizados en multitud de análisis DFA debido a que el coeficiente de escalado obtenido es muy distinto [66, 74].

Los parámetros de las medidas de regularidad utilizados son los óptimos obtenidos en el test de relativa consistencia implementado en la sección anterior. Se han considerado óptimos en base a la capacidad de discriminar entre procesos y a la robustez frente a un *spike*. En el caso de las medidas de entropía, los parámetros usados son $m = 2$, $r = 0.2$. La codificación aplicada en LZC es binaria ($\beta = 2$) y el orden de integración en DFA es también $\rho = 2$.

6.3.1 Cantidad (C)

1. Entropía ApEn y SampEn

Tanto en la gráfica 6.5.a y b, como en la tabla 6.4 se puede observar la influencia de la proporción de spikes en ApEn y SampEn. La presencia de spikes afecta de distinta manera a los procesos según su regularidad. En el caso de señales regulares como es el caso del PA armónico simple, ambas medidas aumentan de forma proporcional a la tasa de spikes. El caso contrario ocurre cuando el orden de aleatoriedad del proceso $MIX(P)$ es alto ($P > 0.5$), donde la aparición de spikes provoca un descenso en la entropía. Los procesos $MIX(0.3)$ y $MIX(0.4)$ que tienen un grado de desorden intermedio, son más robustos a los *spikes* y los valores de entropía se mantienen estables. También se puede observar cómo la discriminación entre procesos es mayor si son deterministas que si se trata de procesos más irregulares. Estos resultados coinciden con los presentados en [18].

La tabla 6.4 muestra los resultados de aplicar ApEn a un proceso MIX(P) con distinto grado de aleatoriedad y con una tasa de spikes $p_s = 5\%$. En dicha tabla se presentan el número de *matches*, la media de los logaritmos naturales de dichos *matches* de tamaño m (V) y $m + 1$ (U), y finalmente el valor ApEn calculado como la diferencia de los logaritmos. En caso del proceso armónico MIX(0) ($B_1(t)$), el número de patrones coincidentes es elevado y el hecho de añadir *spikes* disminuye dicho valor aumentando la entropía. En caso del proceso MIX(0.3) ($B_2(t)$), el efecto de introducir *spikes* genera un mínimo incremento en el número de *matches*. Este comportamiento se debe a que de todos los *spikes* superpuestos, algunos de ellos aportan irregularidad y reducen el número de *matches* y otros *spikes* que tengan amplitud y duración similar aportan regularidad, de forma que ambos efectos se compensan y la influencia de los *spikes* es ínfima. Finalmente, el proceso MIX(0.8) ($B_3(t)$) es tan aleatorio que los *spikes* generan nuevos *matches* entre ellos y disminuye el valor de entropía.

2. Complejidad Lempel-Ziv

La figura 6.5.c muestra como la medida es bastante robusta al efecto de los *spikes*, particularmente cuando se trata de procesos irregulares. En el caso del proceso armónico MIX(0), la complejidad del proceso compuesto sigue la tendencia incremental proporcionada por el propio tren de *spikes*, de tal forma que la señal base no tienen ningún peso en la complejidad resultante. Esto sucede debido a que cuando se trata de un proceso poco complejo, el contador de secuencias distintas $c(N)$ es tan bajo, que un mínimo incremento producido por los spikes genera un incremento considerable en el valor de complejidad normalizado LZC.

Al aumentar progresivamente el orden de irregularidad del proceso MIX(P), la complejidad del proceso base tiene cada vez más importancia, de forma que para $P > 0.2$ el tren de *spikes* no influye prácticamente en la complejidad resultante. Sin embargo, la capacidad de segmentación disminuye. Al contrario de lo expuesto en el razonamiento anterior, cuando se encuentran un número de secuencias simbólicas diferentes alto, el contador $c(N)$ obtiene un valor próximo a $b(N)$ y por tanto, la complejidad normalizada LZC es próxima a 1. En este caso, una nueva secuencia introducida por un spike, no tiene casi influencia.

3. Complejidad DFA

En las medidas anteriores, la entropía o complejidad del tren de spikes incrementaba en función de la cantidad de *spikes* p_s . En DFA no ocurre lo mismo y el coeficiente de escalado α del tren de *spikes* es independiente de la cantidad de *spikes* y toma el valor $\alpha = 0.5 \forall p_s$. Este valor demuestra correctamente que se trata de un proceso sin ninguna correlación. Por otra parte, tal y como se ha demostrado en el test de consistencia relativa, la función de fluctuación $F(l)$ del proceso MIX exhibe distintas propiedades de

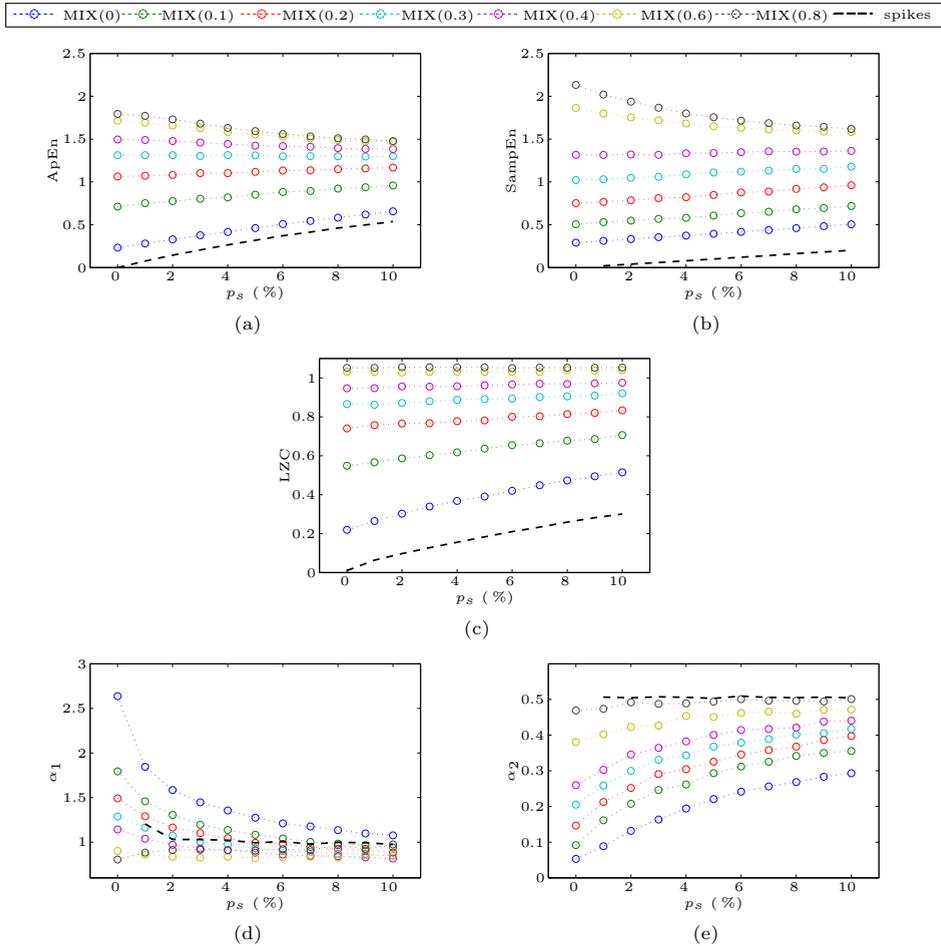


Figura 6.5: Variación según la probabilidad de spikes p_s de (a) ApEn (b) SampEn (c) LZC (d, e) DFA. Los procesos representados son MIX(P), con $P = \{0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6$ y $0.8\}$. La línea negra discontinua marca la complejidad del tren de *spikes*.

correlación a corto y largo plazo, siendo por tanto mejor un ajuste con dos coeficientes α_1 y α_2 . La figura 6.5.c y 6.5.d representan la influencia de la cantidad de *spikes* en ambos coeficientes.

A diferencia del test en el primer experimento en que la influencia de un único spike era mayor en el coeficiente α_2 (escalas altas), parece que en este caso, la robustez es peor en α_1 (escalas bajas). Este giro en el comportamiento se debe a la duración de los *spikes*. En el test anterior, aunque únicamente se trataba de un único *spike*, su duración era considerable y por tanto afectaba a la medida en escalas altas que incluían en una única ventana de integración el

spike entero. Al contrario ocurre en este test de robustez, donde la duración de los *spikes* es de una única muestra y por tanto en ventanas cortas ya aparece dicha influencia.

Los coeficientes α_1 y α_2 tienden rápidamente al valor obtenido para el propio tren de *spikes* ($\alpha = 0.5$) al aumentar la cantidad de *spikes*. La influencia de los *spikes* es mayor en escalas bajas, donde para una tasa $p_s > 3\%$, se obtiene un coeficiente cercano al obtenido con el tren de *spikes* para todos los PA MIX, sin existir separabilidad entre ellos. El coeficiente α_2 es más robusto frente a los *spikes* y aunque todos los PA tienden hacia el coeficiente $\alpha = 0.5$, la evolución es más lenta y existe discriminación entre procesos incluso con tasas de *spikes* elevadas. Sin embargo, es importante destacar que la influencia de los *spikes* afecta en ambas escalas y en particular cuanto más regular es el proceso. El caso contrario ocurre con procesos más irregulares, en los que la robustez frente a *spikes* es mayor.

6.3.2 Amplitud (A)

En esta sección se estudia la influencia de la amplitud de los *spikes* (A). Dicha VA sigue una distribución normal de media $\mu_A = 0$ y desviación estándar $\sigma_A = KV$ ($A \sim N(0, (KV)^2)$). V representa la amplitud pico a pico del proceso original y K un factor multiplicativo que en este experimento se considera variable en un rango $1 \leq K \leq 10$. La gráficas de la figura 6.7 situadas a la izquierda, representan para las distintas medidas de regularidad la variación según K .

En el caso de las medidas de entropía, la separación entre el ruido blanco gaussiano $WN(t)$ y rosa $PN(t)$ es muy pequeña. Aunque el ancho de banda es mayor en el caso del ruido blanco, ambos procesos son muy aleatorios. El ruido rojo $RN(t)$ que se trata de un proceso más determinista (menor ancho de banda), sí que obtiene valores de entropía en un rango distinto, especialmente en SampEn.

Al aumentar el factor de amplitud de los *spikes*, los valores de entropía obtenidos decrecen. Este decremento es lineal en el caso de SampEn y afecta a los tres procesos por igual. ApEn tiene un comportamiento distinto según el proceso base. En el caso de los procesos $WN(t)$ y $PN(t)$, la amplitud solo afecta cuando las amplitudes son muy grandes, aunque sigue existiendo cierta diferenciación entre los procesos pese a superponer *spikes* de gran amplitud.

Tal y como se puede observar en la gráfica 6.7.e, LZC es la medida más robusta frente a cambios en la amplitud de los *spikes*. La complejidad obtenida es constante y la separabilidad entre procesos es mayor que en las medidas de entropía.

En el caso de DFA, pese a ser la medida que mejor separa entre estos procesos base cuando no existen *spikes* ($\alpha_{WN} = 0.5$, $\alpha_{PN} = 1$ y $\alpha_{RN} = 1.5$), la influencia de éstos es inmensa. En la figura 6.7.g puede observarse como α tiende rápidamente

al coeficiente de escalado del propio tren de spikes, que al tratarse de un proceso incorrelado, coincide con el del ruido blanco gaussiano ($\alpha = 0.5$). Aunque la función de fluctuación de los procesos originales pueden describirse con un único coeficiente de correlación, al incorporar *spikes* se genera un cambio en el comportamiento de escalado. Este cambio se produce en el punto de *crossover* y por tanto, se debe analizar los coeficientes de correlación a corto (α_1) y largo plazo (α_2). En la gráfica 6.6 se representa la influencia de la amplitud de los *spikes* en la función de fluctuación obtenida del ruido rojo. Al aumentar la amplitud de los *spikes*, la función de fluctuación también aumenta en escalas cortas y esto hace que el coeficiente α se reduzca.

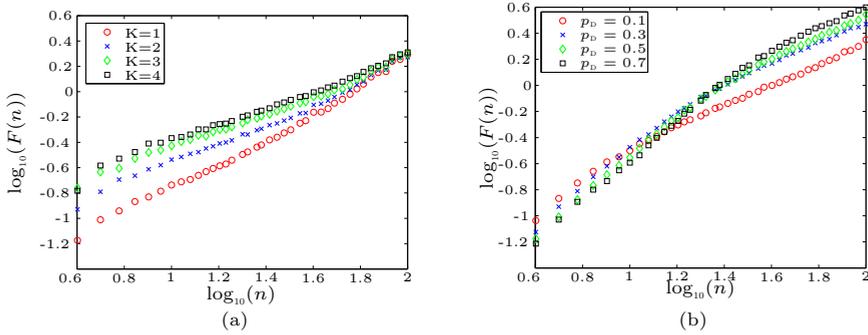


Figura 6.6: Influencia en DFA de la amplitud y duración de spikes añadidos al proceso ruido rojo (RN). En (a) se representa la función de fluctuación obtenida en función de distintas amplitudes de spikes ($K = \{1, 2, 3, 4\}$). En (b), la función de fluctuación al modificar la duración de los spikes ($p_D = \{0.1, 0.3, 0.5, 0.7\}$).

6.3.3 Duración (D)

Respecto a la duración de los spikes D , la VA sigue una distribución binomial $D \sim B(10, p_D)$, donde p_D indica la probabilidad de obtener duraciones cortas y largas. Si $p_D = 0.1$, las duraciones son mayoritariamente de 1 ó 2 muestras, mientras que si $p_D = 0.9$ se generan saturaciones próximas a las 10 muestras.

La influencia de la duración de los *spikes* se representa en las gráficas situadas a la derecha de la figura 6.7. En el caso de las medidas de entropía, y al igual que ocurría con la amplitud, incrementar la duración de los *spikes* genera una reducción de la entropía resultante. En el caso de ApEn, la duración de los spikes no afecta tanto como la amplitud. Además de tener menos influencia, la separación entre procesos es mayor y la evolución es proporcional a la tasa de *spikes*. En SampEn, los resultados son similares a los obtenidos con ApEn, a diferencia de que se obtiene mayor separación entre el ruido rojo $RN(t)$ y rosa $PN(t)$. Tanto

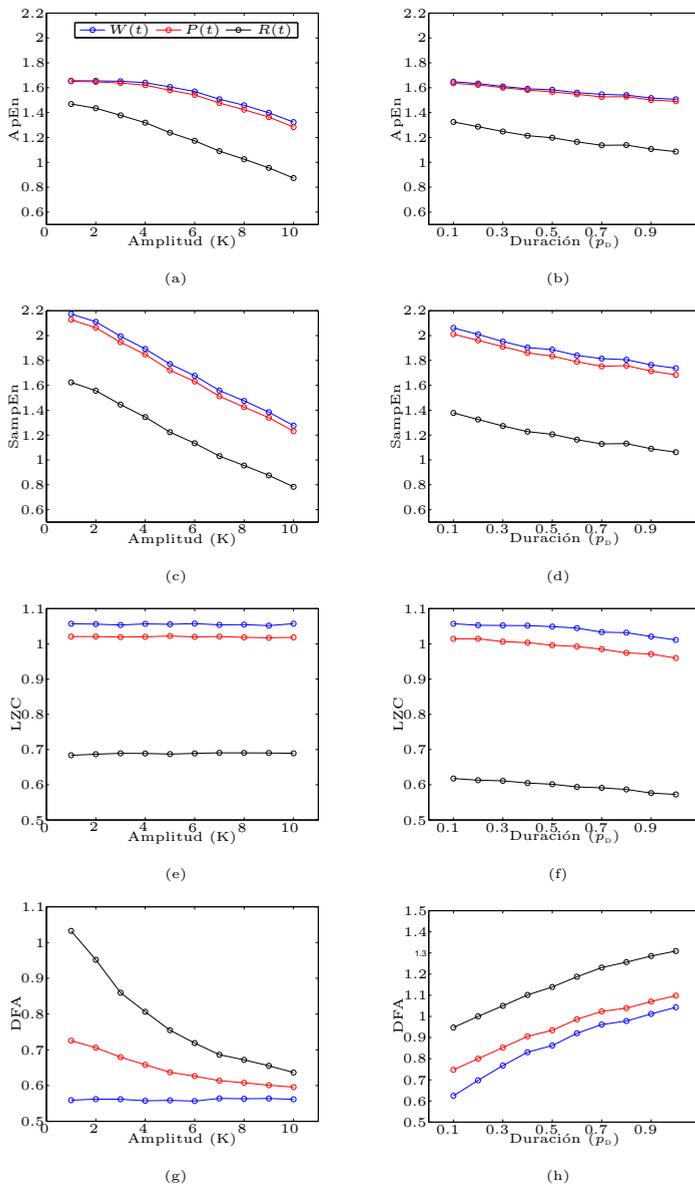


Figura 6.7: Influencia de la amplitud (izquierda) y duración (derecha) de los spikes en (a, b) ApEn (c, d) SampEn (e, f) LZC (g, h) DFA. Los procesos base representados son ruido blanco gaussiano $WN(t)$, rosa $PN(t)$ y rojo $RN(t)$. La cantidad de spikes introducidos es $p_s = 2\%$.

Tabla 6.5: Parámetros obtenidos al aplicar DFA a un proceso ruido rojo (RN) con spikes añadidos de distinta duración $p_D = \{0.1, 0.3, 0.5, 0.7\}$ (figura 6.6.b). α representa el coeficiente de correlación obtenido al aplicar mínimos cuadrados. α_1 y α_2 son los coeficientes de correlación en escalas cortas y largas. CR representa el punto de crossover.

	$p_D = 0.1$	$p_D = 0.3$	$p_D = 0.5$	$p_D = 0.7$
α	0.87	1.06	1.17	1.28
α_C	1.34	1.49	1.51	1.53
α_L	0.79	0.81	0.84	0.85
CR	1.09	1.24	1.35	1.47

en ApEn como en SampEn, la entropía del ruido blanco gaussiano $WN(t)$ y rosa $PN(t)$ es prácticamente la misma.

En LZC, la duración de los spikes influye más que la amplitud. Pese a eso, el decremento en la complejidad es mínimo y sólo ocurre con duraciones de spike elevadas (saturaciones). LZC es capaz de diferenciar perfectamente entre los tres procesos de estudio, cuando las medidas de entropía no son capaces.

Al contrario de lo observado con LZC, con DFA la amplitud de los *spikes* afecta más que la duración. En la figura 6.7.h, puede observarse como la duración afecta por igual a los tres procesos analizados y como existe separabilidad entre ellos para todas los valores de amplitud generados. Queda también demostrado que ambas VA (A y D) tienen un efecto contrario en DFA: incrementar la amplitud provoca una disminución del coeficiente α (procesos más irregulares), mientras que incrementar la duración repercute en un aumento (procesos más regulares).

La gráfica 6.6 representa la influencia de la duración de los spikes al superponerse sobre un ruido rojo. Se puede observar como, al igual que ocurre con la amplitud, al aumentar la duración se genera un punto de *crossover* y se obtienen coeficientes de escalado diferentes a corto y largo plazo. Pese a que ambos coeficientes aumentan ligeramente con la duración de los spikes, el parámetro que más varía es el punto de *crossover* (CR), el cuál se desplaza considerablemente hacia escalas mayores. En la tabla 6.5 se detallan los valores de DFA obtenidos (α , α_1 , α_2 y CR) para distintas duraciones de spikes.

6.4 Experimento 3. Separabilidad entre clases de señales reales con spikes

Este experimento pretende hacer una caracterización de la influencia de los *spikes* en señales reales (capítulo 5.2). Para ello, se utilizan señales de FA y EEG. Estas señales han sido utilizadas en estudios previos [126, 133] con fines clasificatorios y la segmentación entre clases (sujetos de control y sujetos patológicos) ha sido

positiva. El principal objetivo de este experimento es valorar la influencia de los spikes y observar si, tras superponer *spikes* sintéticos a las señales, sigue existiendo separabilidad entre clases.

Los spikes generados tienen una duración fija de una muestra y una amplitud que sigue una distribución normal $A \sim N(0, (3V)^2)$, siendo V la amplitud pico a pico de la señal biomédica real. Respecto a la cantidad de spikes, se evalúan las siguientes proporciones: $p_s = \{0.01, 0.05, 0.1\}$.

Antes de realizar el análisis DFA, es necesario conocer si la función de fluctuación queda correctamente representada con un único coeficiente de escalado. La figura 6.8 representa la función de fluctuación $F(l)$ de secuencias extraídas de cada una de las bases de datos. Tal y como se puede observar, en todas ellas existe un comportamiento distinto a corto y largo plazo. Por consiguiente, es necesario evaluar los dos coeficientes de escalado y escoger el que mejor segmente entre clases.

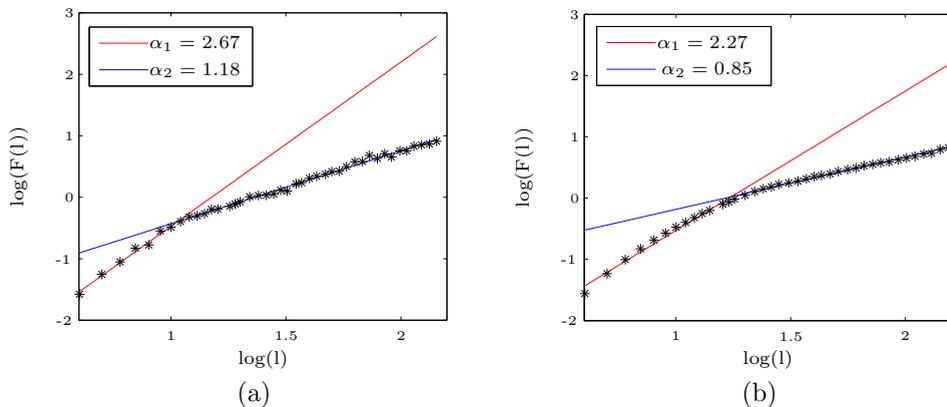


Figura 6.8: Gráficas obtenidas de la función de fluctuación $\log(F(l))$ vs. $\log(l)$ tras aplicar DFA a las señales: (a) FA perteneciente a la clase C0 con registros no fraccionados y (b) secuencia EEG tomada a un sujeto de control con los ojos abiertos.

6.4.1 Fibrilación Auricular

En las figuras 6.9.a y c se representan los valores de entropía obtenidos al aplicar ApEn y SampEn a los registros de FA. En color azul se representa la clase cuyos registros provienen de zonas no recomendadas para ablación (NRA) y en rojo la clase cuyas señales provienen de lugares que pueden ser causa de FA y por tanto, recomendadas para ablación (RA). Los datos de entropía sugieren una mayor irregularidad en lugares RA. Puede observarse también como la separación entre los datos cuando no existen *spikes* es máxima y va degradándose al aumentar la probabilidad de *spikes* p_s . Este hecho queda demostrado al aplicar el test estadístico

T-Test2 (tabla 6.6). Se puede observar cómo en el caso de ApEn, cuando no hay *spikes* la separación es total y cómo, cuando se incorporan un 10 % de spikes, ya no existe tal separación.

Las figuras 6.9.b y d muestran las curvas ROC obtenidas al aplicar ApEn y SampEn a los registros de FA originales y tras superponer *spikes* sintéticos con distinta probabilidad. En la tabla 6.7 se expone el área bajo la curva (AUC) obtenido. Los resultados también muestran cómo SampEn tiene mejor comportamiento que ApEn, ya que la capacidad de segmentación es mayor $\forall p_s$, e incluso para una probabilidad del 10 % es capaz de separar entre clases, cuando ApEn no.

Tabla 6.6: Resultado del test paramétrico T-Test2 que evalúa la separabilidad entre los dos grupos de estudio RA y NRA. Los valores representados son la probabilidad de rechazo de la hipótesis nula que ambos conjuntos pertenecen a una distribución normal con la misma media y varianza. En cursiva se representa cuando la hipótesis es rechazada con una probabilidad mayor del 5 %.

T-Test2				
p_s	$p_s = 0$	$p_s = 1\%$	$p_s = 5\%$	$p_s = 10\%$
ApEn	0.01	0.01	0.02	<i>0.14</i>
SampEn	0.01	0.01	0.01	0.01
LZC	0.01	0.01	<i>0.09</i>	<i>0.13</i>
DFA (α_2)	0.01	0.01	0.01	0.01

Tabla 6.7: Área bajo la curva (AUC) para distinta cantidad de *spikes*. Los resultados en negrita indican que el test es muy satisfactorio y la medida es capaz de segmentar con alta probabilidad ($p > 0.9$) entre las clases RA y NRA. En letra cursiva, cuando no es capaz.

Área bajo la curva				
p_s	$p_s = 0$	$p_s = 1\%$	$p_s = 5\%$	$p_s = 10\%$
ApEn	0.87 ± 0.03	0.85 ± 0.03	0.67 ± 0.05	<i>0.55 ± 0.05</i>
SampEn	0.92 ± 0.02	0.91 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.77 ± 0.04
LZC	0.63 ± 0.05	0.64 ± 0.05	0.60 ± 0.05	<i>0.58 ± 0.05</i>
DFA (α_2)	0.66 ± 0.05	0.69 ± 0.05	0.67 ± 0.05	0.64 ± 0.05

Al igual que ocurre con las medidas de entropía, al aplicar LZC a los registros de FA (gráficas 6.9.e y f) se obtiene una mayor complejidad en los lugares RA. Sin embargo, LZC no tiene tanta capacidad de segmentación entre clases como ApEn y SampEn. Al aplicar el test estadístico T-Test2, los resultados indican que las clases no son separables para probabilidades de *spikes* $p_s \geq 5\%$. Otra característica destacable es que la influencia de los *spikes* es lineal, es decir, independientemente de la cantidad de *spikes*, se produce un incremento proporcional. Ésto no ocurre así con las medidas de entropía, ni con DFA.

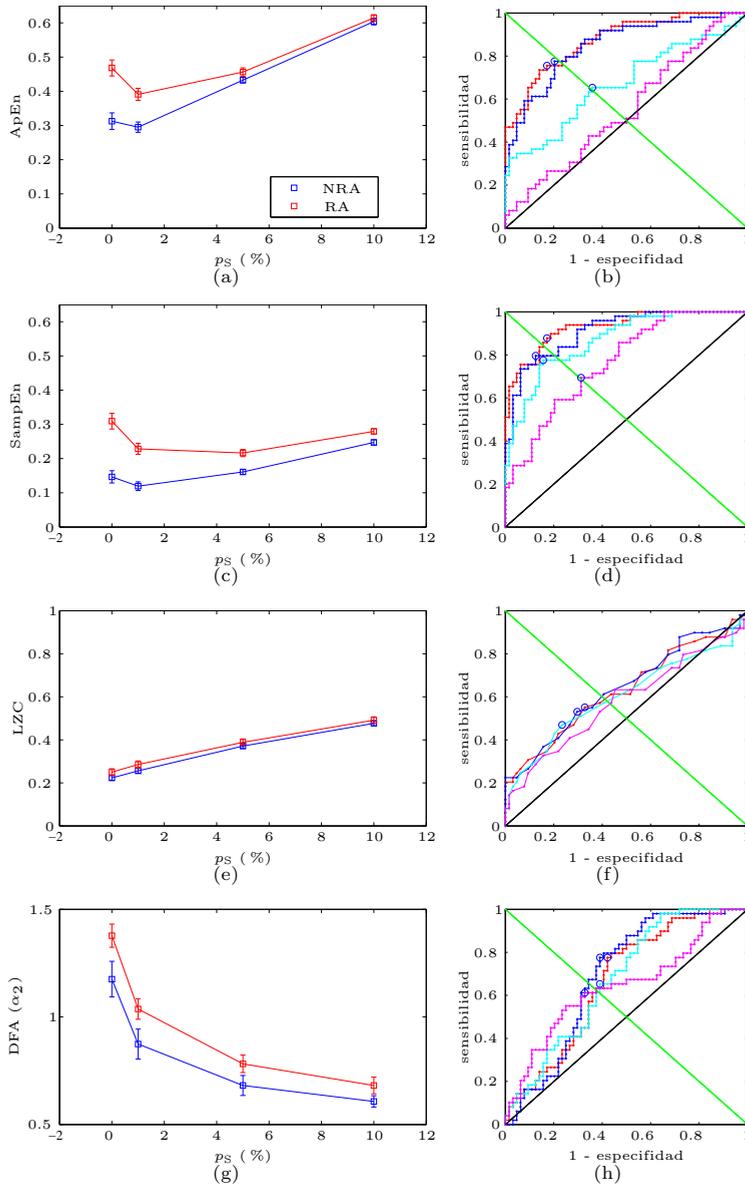


Figura 6.9: En la columna de la izquierda se representa la regularidad obtenida ($\mu \pm 2\sigma$) en cada medida al superponer *spikes* a las señales de FA. En la derecha, las curvas ROC aplicadas a las clases RA y NRA, según cantidad de *spikes*: en rojo sin *spikes*; azul ($p_S = 1\%$); cyan ($p_S = 5\%$) y magenta ($p_S = 10\%$).

Al aplicar DFA a registros de FA, se obtiene una mejor clasificación entre clases (RA y NRA) cuando se evalúa el coeficiente a largo plazo α_2 . La razón se debe a que la relevancia discriminatoria ocurre en los latidos y cuando DFA utiliza ventanas grandes se incluyen varios en una misma ventana.

Tanto en la tabla 6.7, como en la gráfica 6.9.h, se puede observar cómo los resultados obtenidos con DFA son similares a los de LZC, es decir, ambas medidas tienen una capacidad de segmentación pobre entre ambos grupos, pero ofrecen cierta robustez frente a *spikes*. En la gráfica 6.9.g se representa la evolución del valor medio de α_2 para las distintas probabilidades de *spikes*. La tendencia del coeficiente es logarítmica hacia el valor obtenido para el tren de *spikes* ($\alpha_2 = 0.5$). También en esta figura se observa cómo la separación entre clases se degrada ligeramente, hecho que se demuestra estadísticamente al aplicar el test estadístico T-Test2. Pese a la degradación, existe separabilidad hasta con cantidades de spikes del 10 %.

6.4.2 EEG

Los resultados obtenidos al analizar los registros EEG indican que las señales pertenecientes a sujetos de control son más irregulares y complejas que los registros pertenecientes a pacientes que han sido tomados durante ataques epilépticos. En la figura 6.10 se representa la influencia de los *spikes* para ambas clases (sujetos de control y patológicos). Puede observarse en las gráficas 6.10.(a-f), como ApEn, SampEn y LZC ofrecen unos resultados excelentes y separan perfectamente entre los dos tipos de sujeto. El AUC (tabla 6.8) y el test estadístico T-Test2 confirman estos resultados. Se obtiene un valor de $AUC > 0.9, \forall p_S$, excepto con DFA, y la hipótesis H_0 que indica que las clases no son separables, se rechaza. En el caso de las medidas de entropía el AUC obtenido es ligeramente superior cuando los registros se encuentran contaminados con pocos spikes.

La influencia de los *spikes* en registros EEG es similar a la obtenida con FA. Las medidas de entropía, ApEn y SampEn, decrecen hasta llegar a una cota mínima a partir de la cuál los *spikes* tienen más peso que los registros originales y la entropía aumenta. En la tabla 6.9 se representa los valores obtenidos de ApEn y SampEn aplicados a los registros pertenecientes a sujetos de control, con distintas probabilidades de spike. Tal y como puede observarse, los spikes provocan un descenso de los valores medios y de la dispersión respecto a los registros originales ($p_S = 0$). El hecho de que disminuya la dispersión de la entropía es la causa de que ocurra un pequeño incremento en los valores AUC con $p_S = \{0.01, 0.05\}$, ya que además de proporcionar una clara separabilidad entre clases, los valores de entropía se concentran más en torno a su valor medio.

En LZC, al igual que con FA, la influencia de los *spikes* es lineal. La robustez que ofrece LZC frente a *spikes* en señales EEG es realmente extraordinaria. La discriminación es excelente incluso cuando se contaminan los registros con un 10 % de *spikes*.

DFA es sin duda la medida que peor se comporta. Tras analizar el comportamiento frente a *spikes* de los coeficientes a corto (α_1) y largo plazo (α_2), el AUC obtenido es mayor con α_2 y por tanto la medida ofrece una mayor discriminación. La causa de porqué la separación entre clases ocurre en escalas bajas es que los registros EEG se componen principalmente de ritmos de baja frecuencia (sujetos de control), asociando los ataques epilépticos (sujetos patológicos) a un aumento en la frecuencia. Pese a ese mal comportamiento frente a *spikes* (gráfica 6.10.g), al aplicar el test estadístico sigue existiendo separabilidad entre sujetos de control y patológicos.

Tabla 6.8: Área bajo la curva (AUC) para distinta cantidad de *spikes*. Los resultados en negrita indican que el test es satisfactorio y la medida es capaz de segmentar con alta probabilidad entre clases.

Área bajo la curva				
p_s	$p_s = 0$	$p_s = 1\%$	$p_s = 5\%$	$p_s = 10\%$
ApEn	0.91 ± 0.01	0.95 ± 0.01	0.94 ± 0.01	0.90 ± 0.01
SampEn	0.93 ± 0.01	0.96 ± 0.01	0.95 ± 0.01	0.93 ± 0.01
LZC	0.96 ± 0.01	0.96 ± 0.01	0.96 ± 0.01	0.95 ± 0.01
DFA (α_1)	0.77 ± 0.02	0.64 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.65 ± 0.02

Tabla 6.9: Valores de entropía ($\mu \pm 2\sigma$) obtenidos al aplicar ApEn y SampEn a sujetos de control en registros EEG.

p_s	$p_s = 0$	$p_s = 1\%$	$p_s = 5\%$	$p_s = 10\%$
ApEn	1.004 ± 0.026	0.796 ± 0.016	0.749 ± 0.008	0.850 ± 0.007
SampEn	0.960 ± 0.025	0.716 ± 0.016	0.521 ± 0.009	0.500 ± 0.007

6.5 Experimento 4. Evaluación del generador de spikes

La base de datos CAST [9] contiene registros RR de pacientes antes y después de tomar la medicación y que han sufrido al menos un infarto de miocardio. Estas señales se caracterizan por contener un gran número de intervalos anormalmente largos que suelen derivarse de los errores en la detección de ondas QRS, denominados latidos ectópicos. Estos intervalos aparecen como *spikes* indeseados.

En este experimento se pretende comprobar de que los métodos de regularidad se comportan de la misma manera con *spikes* reales que con los generados sintéticamente en los experimentos anteriores.

Para realizar el análisis con *spikes* sintéticos es necesario aplicar previamente un algoritmo de corrección de los latidos ectópicos. El algoritmo utilizado se basa en el expuesto en [131] y ya ha sido descrito en la sección 5.2.1. Una vez se dispone

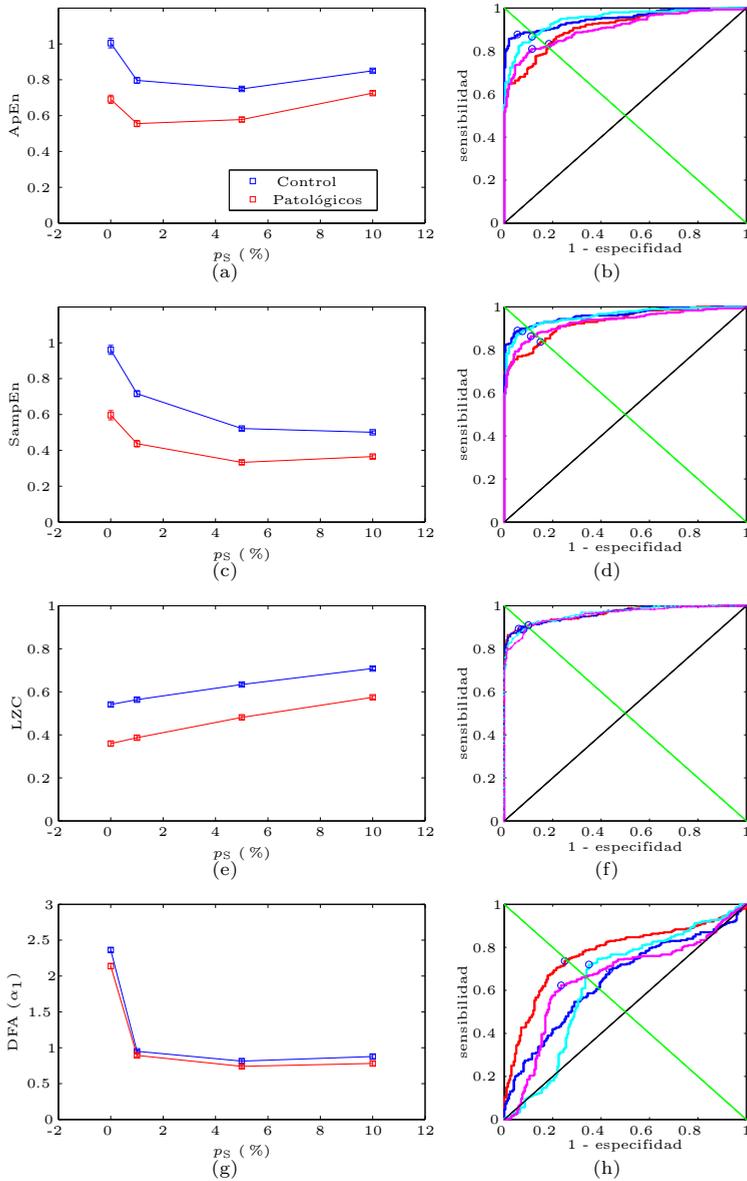


Figura 6.10: En la columna de la izquierda se representan la regularidad obtenida ($\mu \pm 2\sigma$) en cada medida al superponer *spikes* a los registros EEG. En la columna derecha, las curvas ROC obtenidas en pacientes sanos y patológicos según cantidad de *spikes*: en rojo sin *spikes*; azul ($p_s = 1\%$); cyan ($p_s = 5\%$) y magenta ($p_s = 10\%$).

de los registros RR filtrados, se superponen spikes sintéticos tal y como se ha realizado en el experimento anterior con registros A-EGM y RR. La figura 6.11 muestra la influencia de los spikes al aplicar las medidas de regularidad en ambos grupos (sujetos pre-medicados y post-medicados).

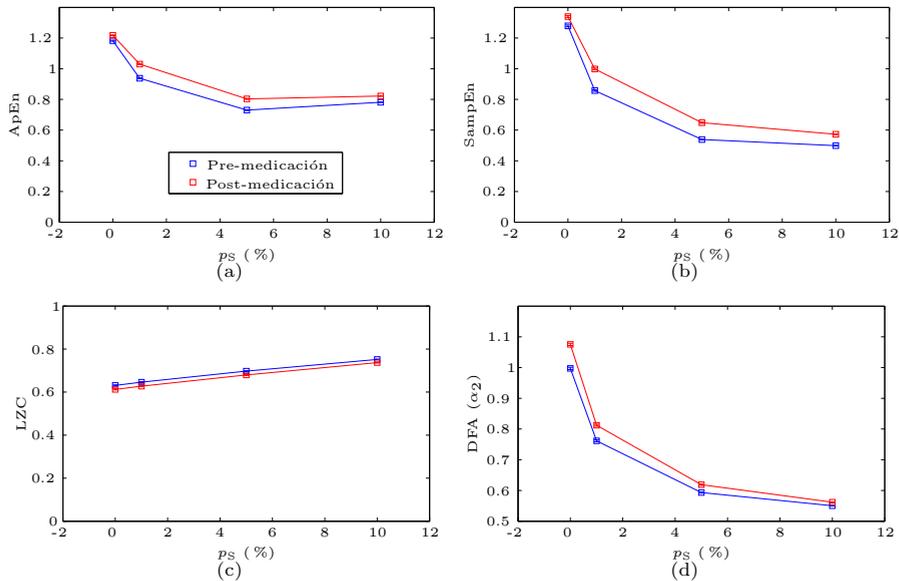


Figura 6.11: Regularidad obtenida ($\mu \pm 2\sigma$) de (a) ApEn (b) SampEn (c) LZC y (c) DFA al aplicar los métodos en registros RR pertenecientes a pacientes antes y después de ser medicados. Los spikes reales son filtrados y posteriormente se superponen spikes sintéticos en distintas cantidades: $p_S = \{1\%, 5\%, 10\%\}$

Los registros RR originales tienen una longitud variable y mayor de 100000 muestras en todos los pacientes. Para que la longitud de las señales no sea un factor influyente en la medida respecto a los experimentos anteriores, se aplica un enventanado progresivo de la señal, generando una división en segmentos de $N = 1000$ muestras. A continuación, se calcula la cantidad de *spikes* que contiene cada segmento a partir del algoritmo corrector de mediana. Para ello se generan subsecuencias enventanadas del segmento original y, tras calcular la mediana M , se recorre la subsecuencia en busca de muestras que se encuentren por encima del umbral $1.25M$ o por debajo de $0.75M$. Con cada muestra detectada se incrementa un contador que contiene el número de *spikes* encontrados en el segmento original. Seguidamente, se normaliza dicho contador con el número de muestras total y se obtiene la cantidad de *spikes* reales en tanto por cien.

En la figura 6.12 se representa en color negro el valor obtenido de ApEn, SampEn, LZC y DFA en registros reales según la cantidad de *spikes* encontrada. En rojo se

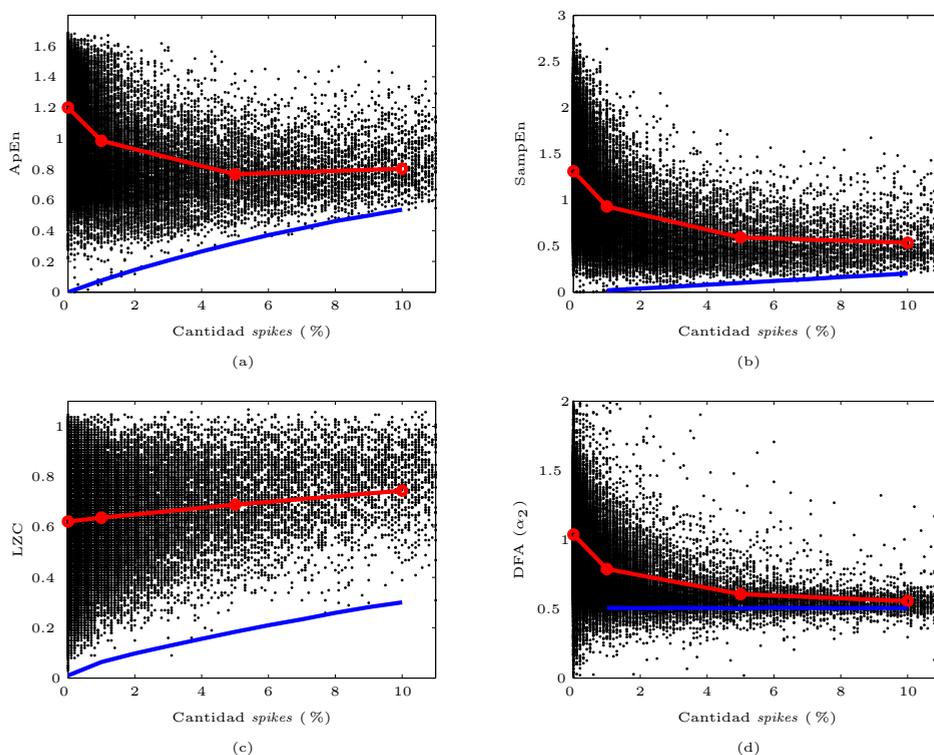


Figura 6.12: En color negro se representan los valores obtenidos al aplicar las medidas de entropía (a) Apen, (b) SampEn, (c) LZC y (d) DFA a los registros RR originales sin filtrar. En azul se representan los valores de entropía y complejidad de trenes de spike sintéticos generados con distintas probabilidades de spike. En color rojo, la evolución de los valores obtenidos tras filtrar los spikes a los registros RR originales y superponer los trenes de spike sintéticos generados.

ha superpuesto el valor medio de las medidas obtenidas en la figura 6.11 al aplicar la corrección de *spikes* reales y superponer *spikes* sintéticos con probabilidades del 1%, 5% y 10%. Finalmente, en color azul se representa la regularidad obtenida del propio tren de *spikes*.

Como se puede observar, la evolución en la influencia de los *spikes* es similar con *spikes* reales y sintéticos. En el caso de las medidas de entropía, ésta disminuye con valores bajos de probabilidad de spike hasta llegar a un valor mínimo de saturación. Para probabilidades de spike mayores, la irregularidad del propio tren de *spikes* es mayor que la de la propia señal y la entropía aumenta ligeramente.

En el caso de LZC, la influencia de los *spikes* es lineal y proporcional a la complejidad del mismo tren de spikes. Puede observarse también que la separación entre las líneas roja y azul son un indicador de la robustez de la medida frente a *spikes*, ya que ambas señales son claramente separables. DFA es la medida menos robusta, ya que los valores tienden rápidamente a $\alpha = 0.5$, que se trata del coeficiente obtenido para el propio tren de *spikes*.

Capítulo 7

Discusión

En esta tesis hemos presentado una caracterización de la influencia de los *spikes* en distintas medidas de regularidad. Estos *outliers* suelen manifestarse como interferencias de gran amplitud y corta duración en señales biomédicas [7]. Esta tesis surgió a raíz de estudios previos comparativos de distintas medidas de regularidad y la observación de que los resultados obtenidos podían llevar a interpretaciones erróneas debido al efecto de los *spikes* [18, 94].

En el capítulo de resultados se ha presentado una caracterización frente a *spikes* de los métodos de entropía y complejidad ApEn, Sampen, LZC y DFA sobre señales sintéticas y reales. Como señales sintéticas se han considerado dos procesos aleatorios básicos, en los cuales se puede descomponer prácticamente cualquier señal real. Como señales reales se han considerado registros EEG, FA y RR. En [18] se demuestra cómo los *outliers* afectan de distinta manera a las medidas de entropía según tres factores: las propiedades de los *spikes*, los parámetros del método y la señal a la que se superponen. Los experimentos expuestos en el capítulo 6 pretenden evaluar la influencia de cada uno de estos factores por separado.

En un primer experimento se realiza un test de estabilidad o consistencia relativa. Una medida se considera estable si la regularidad obtenida para un PA es mayor o menor que la de otro proceso, sigue teniendo ese comportamiento con otros parámetros. Se aprovecha este experimento para averiguar qué valores para estos parámetros se deberían considerar óptimos. En un segundo experimento se evalúa la robustez de los métodos frente a *spikes*, analizando las propiedades de cantidad, amplitud y duración por separado. En un tercer experimento se realiza un análisis en señales biomédicas reales de distinto origen fisiológico y que han sido utilizadas en aplicaciones previas de medidas de regularidad [125, 126, 133]. Finalmente, en un último experimento se pretende validar que los resultados obtenidos con *spikes* sintéticos coinciden con los obtenidos con *spikes* reales.

EXPERIMENTO 1.**Test de consistencia relativa.**

El cálculo de las medidas de regularidad requieren a priori la especificación de una serie de parámetros. En el caso de las medidas de entropía, ApEn y SampEn utilizan el parámetro m que determina la longitud de las subsecuencias a comparar y r , que representa el umbral de tolerancia para aceptar patrones similares entre dos segmentos. Multitud de estudios previos sugieren aplicar un valor de r entre 0.1 y 0.2 veces la desviación estándar de la señal [18, 64, 143]. Sin embargo, existen otras investigaciones que al aplicar estos valores obtienen resultados inconsistentes [42, 122]. En este primer experimento se ha realizado un test para averiguar el valor óptimo para cada una de las medidas de regularidad consideradas.

El test realizado indica que **ApEn** es la medida menos consistente de todas ya que se encuentra muy influenciada por los parámetros de entrada m y r . Los resultados coinciden con los expuestos en [122] al aplicar ApEn con $r = 0.15$ a una secuencia de movimiento Browniano y obtener un valor de entropía tan bajo como el obtenido con una señal determinista. También en [2] se realiza una comparación de la consistencia entre ApEn y SampEn. Ambas medidas son aplicadas a dos procesos con distinto grado de aleatoriedad: MIX(0.1) y MIX(0.9). ApEn demuestra erróneamente que para valores de $r < 0.1$, el proceso MIX(0.9) es menos complejo. Esta inconsistencia de la medida se debe a que el algoritmo cuenta que cada subsecuencia coincide consigo misma para evitar que se pueda producir el cálculo $\ln(0)$ [2].

SampEn, pese a que se trata de una medida más consistente con los parámetros de entrada m y r , se encuentra más influenciada que ApEn al añadir un único *spike*. Tal y como ya se expone en [18], dicha influencia es distinta según el proceso base original. La entropía aumenta si se trata de procesos deterministas y disminuye con procesos aleatorios. Es importante indicar que en esta misma investigación se afirma que en el caso de procesos deterministas, el incremento en la entropía deriva de una disminución en el número de *matches* encontrados, mientras que para procesos más aleatorios observamos un comportamiento opuesto. Tal y como se ha demostrado, esta afirmación no es totalmente cierta. Si los procesos que se analizan son el PA armónico y ruido blanco gaussiano (completa regularidad y completa aleatoriedad) sí que se cumple. Pero por ejemplo, en el test realizado sobre un proceso MIX(0.1), el número de *matches* aumenta y sin embargo, SampEn también aumenta. La razón de por qué ocurre este comportamiento es que la proporción entre la variable A (patrones de tamaño m) y B (tamaño $m + 1$) es distinta según el proceso base.

En un principio, tanto ApEn como SampEn deberían ser medidas bastante robustas frente a *spikes*, ya que se supone que el número de patrones encontrados (A y B) debe ser suficientemente grande como para que las pequeñas variaciones intro-

ducidas por los *spikes* no afecten. Tal y como se puede observar en la tabla 6.1, esto no ocurre así y, tanto A como B, toman valores inferiores a lo esperado. En el caso del proceso MIX(0.1) que se trata de un proceso determinista, el número de patrones de tamaño m (A) solo representa un 5% de la longitud total del proceso N . Mucho peor es el caso del proceso WGN en que A representa un 0.2%. Éstos valores tan bajos provocan que un simple *outlier* modifique el número de patrones y en consecuencia lo haga también el valor de entropía obtenido.

Finalmente, los parámetros m y r que se consideran óptimos debido a su consistencia, robustez frente a *spikes* y separabilidad entre procesos son $m = 2$ y $r = 0.2$. Estos mismos parámetros ya han sido sugeridos como adecuados en [42, 144]. En el caso particular de ApEn, estos valores maximizan el número de *matches* obtenidos [2].

Aprovechando el test de consistencia, se han hecho pruebas de fiabilidad aplicadas a la aproximación formulada por Lake en [15] que relaciona el valor de SampEn con la varianza de la señal combinada y, por consiguiente, con las propiedades de los *spikes* (ecuación 6.6). La varianza de una señal es un parámetro estadístico que cuantifica la dispersión de los datos respecto al valor medio, sin importar el orden de los datos. Esto no ocurre así con las medidas de entropía ApEn y SampEn, donde el orden temporal es crucial. En procesos combinados (base + spike) en los que el *spike* tiene gran peso en la varianza combinada ($> 50\%$), el orden de los datos no afecta tanto y es por eso, por lo que la varianza y la medida de entropía son proporcionales. En [15] se sugiere que SampEn disminuye cuando ocurren *spikes* de gran amplitud y/o duración, que aumentan la varianza combinada y, consecuentemente, la tolerancia $r\sigma$. El autor observa que al aplicar SampEn a registros HRV con deceleraciones transitorias (episodos de sepsis) existe una disminución de la entropía y que este decremento no se encuentra asociado a la regularidad de la señal, sino al efecto de los *spikes*. Tras valorar dicha fórmula experimentalmente, se puede afirmar que aunque pueda servir como sistema de comprobación no puede sustituir al algoritmo original. Además, solo puede ser aplicable a registros base de reducida variabilidad. Al aplicar la ecuación a una señal determinista como el proceso MIX(0.1), el valor obtenido de entropía es muy distinto al obtenido tras aplicar el método.

La medida de complejidad **Lempel-Ziv** recibe como parámetro el número de símbolos β utilizados en la fase de conversión. El experimento realizado consiste en aplicar LZC a varios procesos para un rango de valores β . Los resultados muestran que la medida es consistente con este parámetro, particularmente con señales irregulares como el proceso WGN. En el caso de señales deterministas, el valor de complejidad obtenido es bastante diferente según β . Esto se debe a que el contador de complejidad en registros periódicos es excesivamente bajo tal y como se indica en [101].

El número de símbolos establecido como óptimo es $\beta = 2$. Esta decisión se toma en base a una serie de observaciones. En primer lugar, con este valor se obtiene el máximo valor de complejidad para el proceso WGN. En segundo lugar, el algoritmo es mucho más simple y requiere menos tiempo para su ejecución. En tercer y último lugar, se recomienda, al igual que con ApEn en [2], maximizar el valor de complejidad para obtener una mayor separación entre procesos. Estas proposiciones coinciden con las expuestas en [8], donde se recomienda utilizar una codificación binaria frente a una ternaria en señales EEG para diferenciar entre las distintas fases de la anestesia. También en [72, 114, 145] se aplica la codificación binaria para estudiar la complejidad de un sistema.

Al aplicar la codificación binaria, algunos estudios [86, 141] recomiendan parametrizar si el umbral de decisión debe ser la media, la mediana o el punto medio de la secuencia. En esta tesis se aplica la mediana, ya que como se expone en [141], el método es más robusto frente a *outliers*. Por último, en [79] se acotan los valores de LZC en el rango $[0, 1]$, obteniendo una complejidad 0 en un sistema totalmente ordenado y 1 en un sistema totalmente aleatorios. Los resultados obtenidos demuestran que ante sistemas muy aleatorios (WGN), LZC sobrepasa ese rango. De la misma manera, la complejidad tampoco va a ser nunca 0, ya que el contador de complejidad es siempre $c(n) \geq 1$.

Tal y como se ha expuesto en 4.2.4, el tercer paso del método **DFA** consiste en calcular las tendencias locales de subsecuencias de la serie original. Para ello, el orden del polinomio ρ estimado es un parámetro de entrada del método. El polinomio puede ser lineal, cuadrático, cubico o incluso de un orden mayor. Debido a que el método DFA se basa en eliminar la tendencia polinómica de la serie original, el orden ρ escogido determina la capacidad de eliminar las posibles tendencias existentes [146].

Tras aplicar DFA a un proceso WGN con tres órdenes de integración diferentes, $\rho = 1, 2$ y 3 , se obtiene que DFA es consistente con ρ ya que no existe ninguna tendencia en la serie original. El valor obtenido en todos los casos es $\alpha \approx 0.5$, coincidiendo con [66, 75, 77]. En el caso del proceso MIX(0.1) los resultados obtenidos con $\rho = 1$ no coinciden con los obtenidos con $\rho = 2$. Esto ocurre debido a la relación existente entre el exponente de escalado α y el orden del polinomio ρ . Si tras integrar la señal se obtiene que $\alpha > \rho$, es necesario volver a aplicar el método con un orden de integración mayor [117]. Por otro lado, utilizar un orden ρ mayor influye en que se obtiene un menor valor de $F(n)$ y ocurre un desplazamiento de los puntos de *crossover*, pero no afecta a los coeficientes α obtenidos [146]. Utilizar polinomios de orden elevado supone en algunos casos una sobrestimación de la tendencia en pequeñas escalas que puede generar comportamientos erróneos. Además, cuanto más alto es el orden elegido, menos resolución se tiene en bajas escalas debido a que el límite inferior debe ser $n \geq \rho + 2$ y más complejo es el algoritmo [118]. Por consiguiente, como interesa que el orden de integración sea $\rho > 1$ e interesa que no sea muy elevado, se considera como parámetro óptimo $\rho = 2$.

La influencia de superponer un *spike* de considerable amplitud y duración afecta en gran medida al coeficiente α_2 en escalas altas. Esto es debido a que el *spike* queda incluido en una única ventana, lo que supone un cambio de tendencia muy brusco respecto a las ventanas que no lo incluyen. Este comportamiento sugiere que la duración de los *spikes* son un indicador de la escala a partir de la cual van a cambiar las propiedades de correlación de un registro debido a la existencia de *spikes*. En el caso de *spikes* de larga duración (saturaciones), la influencia aparecerá en escalas mayores que si se trata de *spikes* de corta duración.

EXPERIMENTO 2.

Test de robustez

En este experimento, se ha evaluado la influencia de trenes de *spike* en las medidas de regularidad caracterizadas. Los parámetros de las medidas han sido los considerados como óptimos en el test anterior: $m = 2$ y $r = 0.2$ para las medidas de entropía, $\beta = 2$ para LZC y $\rho = 2$ para DFA. El PA original al que se le incorporan *spikes* se trata del proceso MIX(P), con $P = \{0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.6, 0.8\}$. Tal proceso se convierte en más irregular, impredecible o complejo según el parámetro P. Por similitud con las señales biológicas reales [143], se ha considerado el uso de procesos MIX al estar compuestos por una componente determinista y otra aleatoria. Las secuencias generadas son normalizadas (todas tienen media 0 y desviación estándar 1).

Las variables de cantidad, amplitud y duración de los *spikes* se han examinado por separado. Para evaluar la influencia de la amplitud y duración de los *spikes*, los procesos originales utilizados han sido únicamente procesos aleatorios de distinto ancho de banda: ruido blanco gaussiano, rosa y rojo.

Los resultados muestran que **LZC** es sin duda la medida más robusta de todas. Cuando los *spikes* aparecen en secuencias deterministas (P bajo), la evolución de la complejidad coincide con la introducida por el propio tren de *spikes*. Al aumentar P, la influencia de los *spikes* va disminuyendo hasta ser prácticamente nula con procesos muy aleatorios. La justificación a este excelente comportamiento se encuentra en el propio método: El hecho de codificar la secuencia en símbolos hace que se pierda resolución en la señal, pero aumenta la robustez frente a *outliers*.

Este comportamiento también se cumple en el análisis de la influencia de la amplitud y duración de los *spikes*. En el caso de la amplitud, dicha influencia es nula, ya que un *spike* representa únicamente un bit erróneo independientemente de su amplitud. En el caso de la duración, el número de bits erróneos es proporcional a la duración del *spike*. Aun así, los resultados muestran como la influencia sobre LZC es mínima, incluso con duraciones de *spike* considerables (saturaciones).

Pese a que no se han encontrado estudios previos que evalúan la robustez de LZC frente a spikes sobre señales biomédicas, sí se han encontrado sobre ondas gravitacionales. En [115] se expone que estas ondas pueden contener pulsos de corta duración (*glitches*) producidos por fallos del detector y que LZC es robusta frente a ellos. Así mismo, también se cita que estos *outliers* son menos influyentes si se utiliza una codificación binaria que una ternaria.

DFA se trata de una medida bastante menos robusta frente a *spikes* que LZC. La representación de la función de fluctuación del proceso MIX (figura 6.4) muestra dos comportamientos bien diferenciados en escalas bajas (α_1), donde predomina la irregularidad del proceso, frente a escalas altas (α_2), donde predomina la componente determinista y periódica del proceso. Este análisis sugiere que ante señales aleatorias conviene utilizar el coeficiente α_1 , ya que describe mejor las propiedades de la señal y que ante señales más regulares es mejor usar α_2 . Los resultados obtenidos evidencian que los *spikes* afectan a ambos coeficientes de escalado, pero no con en el mismo grado. La influencia en cada uno depende de las correlaciones persistentes en el proceso original y de las propiedades de los spikes.

En [95] se demuestra que la influencia de los *spikes* es distinta en escalas cortas y largas según las propiedades de correlación existentes. Los experimentos realizados en este estudio demuestran que la presencia de spikes incorrelados de gran amplitud afecta a los resultados de DFA en escalas altas para señales con $\alpha < 0.5$ y en escalas bajas para señales con $\alpha > 0.5$. Al contrastar esta afirmación con los resultados obtenidos en esta tesis, se considera que la afirmación anterior es excesivamente disyuntiva, ya que aunque es cierto que en el proceso MIX ($\alpha > 0.5$), la influencia es mayor en escalas bajas, también es notable en escalas altas. Además, la caracterización realizada en [95] es incompleta, ya que no se tiene en cuenta las propiedades de los spikes.

En la discusión del test de consistencia presentado en el experimento anterior se ha comentado que la duración de los spikes afecta al punto de *crossover*. Este *crossover* determina a partir de que escala la influencia de los *spikes* es mayor. En el test de robustez presentado en este experimento, se corrobora dicha afirmación, tanto al evaluar la influencia según la cantidad de spikes, como al evaluar directamente la variable de duración D . Al aplicar DFA al proceso MIX con spikes superpuestos de corta duración, se producen cambios en ambos coeficientes, siendo más fuertes en el coeficiente α_1 a corto plazo. La evolución del coeficiente a largo plazo α_2 es más consistente en este caso y es capaz de separar entre todos los procesos MIX. Al aplicar DFA al proceso ruido rojo, queda demostrado como aumentar la duración de los *spikes* afecta a ambos coeficientes y fundamentalmente al punto de *crossover*, que se desplaza hacia escalas mayores.

Respecto a la influencia de la amplitud de los spikes, se ha demostrado como dicha influencia sólo modifica el coeficiente en escalas cortas (α_1). Al aumentar únicamente el coeficiente α_1 y no hacerlo el coeficiente α_2 , el coeficiente tiende

rápidamente hacia el correspondiente al propio tren de *spikes* ($\alpha = 0.5$), lo que indica que la presencia de estos *outliers* enmascara por completo la complejidad de la señal original.

Las dos medidas de entropía **ApEn** y **SampEn** tienen un comportamiento similar frente a *spikes* y su valoración se posiciona entre LZC, que es muy robusta, y DFA que no lo es. ApEn es ligeramente más sólida que SampEn con registros aleatorios, debido a que SampEn no considera el sesgo introducido al comparar una subsecuencia consigo misma[2]. Este sesgo hace que en ausencia de *spikes* el número de matches sea menor en SampEn y que al incorporar *spikes*, el incremento generado en el número de matches sea mayor en SampEn que en ApEn.

Estas afirmaciones coinciden con las publicadas en [18]. En este estudio se identifican dos posibles comportamientos en las medidas de entropía frente a *spikes*: una influencia decreciente que ocurre con procesos irregulares (WGN, registros RR, etc.) y una evolución creciente con procesos muy regulares (seno, chirp, ECG sintético, etc.). En el proceso MIX(P) estudiado, la entropía crece para valores bajos de P y decrece ante valores altos. Este cambio en el comportamiento se debe a que al añadir *spikes* sobre señales deterministas, se disminuye el número de *matches* encontrados y, por consiguiente, también disminuye el valor resultante de entropía. El caso contrario ocurre con procesos más aleatorios. Ocurren tan pocos *matches* que al introducir *spikes* de características similares, se incrementan el número de *matches* y la entropía resultante.

El análisis de la duración y la amplitud de los *spikes* confirman que ApEn es más robusta que SampEn en señales aleatorias. Tal y como se sugiere en [2], tanto la amplitud como la duración de los *spikes* afectan considerablemente a SampEn en registros de variabilidad reducida. Ante señales más deterministas (como por ejemplo el ruido rojo), la influencia de la amplitud de los *spikes* es notable en ambas medidas. Por otra parte, pese a que son medidas capaces de discriminar entre multitud de sistemas [42], no son capaces de separar en este caso, el ruido rojo (Pn) del blanco (Wn).

En [143, 147] se establece que ApEn es una medida robusta frente a *outliers*. Tal y como se ha demostrado, esta conclusión debe ser matizada. Es cierto que es más robusta que otras medidas de complejidad como SampEn o DFA. También es cierto que puede considerarse una medida robusta con procesos aleatorios. Sin embargo, cuando se aplica ApEn a un proceso más determinista (ruido rojo) contaminado con *spikes* de cierta amplitud, la influencia de los *spikes* es notable.

De la misma manera, también es importante puntualizar la declaración expuesta en [15], referente a que SampEn siempre decrece con la presencia de *spikes*. Tal y como se ha demostrado, esta circunstancia sólo ocurre con señales muy aleatorias.

EXPERIMENTO 3.

Test de segmentación en señales reales.

En este experimento se ha analizado la influencia de los *spikes* en registros reales. Los registros analizados consisten en electroencefalogramas (EEG) y electrogramas auriculares (A-EGM). Los EEG pertenecen a sujetos de control y pacientes epilépticos. Una de las clases pertenecientes al grupo de pacientes epilépticos está compuesta únicamente por actividad convulsiva (ataques de epilepsia). Los registros A-EGM pertenecen a pacientes con Fibrilación Auricular (FA) cuyas señales han sido registradas en distintas zonas. Se realiza una clasificación en dos grupos según si la zona está recomendada para ablación (RA) o no (NRA).

En registros de **FA**, las medidas de entropía son las que producen una mejor segmentación entre clases. Los resultados indican un mayor valor de entropía en las zonas RA, lo que sugiere una mayor irregularidad en estos registros.

Al añadir *spikes* sintéticos, la separación entre clases empeora. Pese a ello, SampEn sigue separando los dos grupos de estudio, incluso con tasas de *spike* elevadas ($p_s = 10\%$). Tal y como se ha expuesto en la discusión del experimento anterior, no se puede generalizar que ApEn es una medida más robusta frente a *spikes* que SampEn. En este caso, al tratarse de señales con entropías bajas (más regulares), los *spikes* son más perjudiciales en ApEn que en SampEn.

La influencia de los *spikes* en ApEn y SampEn con registros de FA es similar a la expuesta en [18] con registros ECG sintéticos. Los *spikes* generan una reducción en la entropía con tasas de *spike* pequeñas hasta llegar a un valor de saturación. Esta probabilidad de *spikes* marca el punto de inflexión a partir del cual la irregularidad introducida por el tren de *spikes* enmascara a la de la señal original. Este comportamiento indeseable hace que, al aplicar ApEn a la señal original se obtenga la misma entropía que tras superponer un 6% de *spikes*.

LZC, a diferencia de las medidas de entropía, no es capaz de separar claramente entre ambos grupos (RA y NRA). Estos resultados confirman lo expuesto en la discusión del test de consistencia, donde se expone que LZC no es una medida adecuada con señales regulares. Este es el caso de registros A-EGM y ECG, considerados señales regulares con activaciones periódicas (*spikes* de gran amplitud). Es precisamente debido a que LZC es robusta frente a *spikes*, lo que la convierte en inapropiada para discriminar entre registros de estas características.

Respecto a la capacidad de segmentación entre grupos, DFA obtiene mejores resultados que LZC, pero no tan buenos como las medidas de entropía. Al tratarse de señales bastante regulares, el coeficiente que mejor separa entre grupos es el coeficiente a largo plazo (α_2). Pese a que es capaz de discriminar incluso con ta-

sas de *spike* altas, la influencia de los spikes es muy fuerte y el coeficiente tiende rápidamente al del propio tren ($\alpha = 0.5$).

También se evalúa la influencia de los spikes en registros **EEG** pertenecientes a sujetos de control (clases A y B) y sujetos epilépticos (C, D y E). Los valores de regularidad obtenidos coinciden con estudios previos [15, 46, 59] en los que se asocia una mayor irregularidad a sujetos sanos. En [133] se indica que dicha irregularidad podría estar originada tanto por la inmensa cantidad de neuronas incluidas en una medida EEG, como por la complicada estructura del cerebro. En ningún segmento de las clases A y B aparece un ápice de determinismo. También en [133] se demuestra cómo los registros pertenecientes a pacientes epilépticos presentan atributos deterministas y pseudo-periódicos, independientemente de si los registros contienen ataques (clase E), o no (C y D).

Los resultados de clasificación obtenidos al aplicar ApEn, SampEn y LZC son excelentes. Las tres medidas son capaces de separar entre las dos clases perfectamente incluso con tasas de *spikes* elevadas. Tras realizar un análisis visual de las realizaciones temporales de los EEG mostrados en la figura 5.6 podría decirse que son muy irregulares. Sin embargo, los valores de entropía y complejidad obtenidos distan mucho de los obtenidos por ejemplo con un proceso WGN. Realizando una comparación de los valores de entropía obtenidos con el proceso MIX(P), la clase NRA obtiene valores similares con $P = 0.1$ y la clase RA con $P = 0.2$.

Al tratarse de un proceso más irregular que las señales A-EGM, los spikes suponen una disminución de la entropía de la señal original, independientemente de la cantidad de spikes añadidos. Tal y como se sugiere en [18], al aumentar la cantidad de spikes, la probabilidad de encontrar *matches* entre ellos también aumenta. Es por eso, por lo que la entropía obtenida al aplicar ApEn es mayor con una tasa de spikes del 10 % que del 1 %.

LZC es particularmente una medida excelente, ya que la influencia de los *spikes* es prácticamente nula. Estos resultados coinciden con los obtenidos en [72] donde se aplica LZC y ApEn a registros que contienen ataques epilépticos. Se demuestra como las medidas obtienen las máximas cotas de complejidad en los estados final e inicial, y mínimas cotas durante los ataques.

Además de que la influencia de los spikes en el valor de complejidad obtenido es mínima, dicha variación es proporcional a la complejidad del propio tren de spikes. Esto hace que LZC sea más adecuada que las medidas de entropía, ya que al calcular la complejidad de una señal contaminada, podría fácilmente conocerse que parte se debe a la propia irregularidad de la señal y que parte a la complejidad asociada a los spikes.

DFA es sin duda la medida que peor se comporta ante este tipo de señales. En este caso, y a diferencia del experimento con registros de FA, se obtiene mejor

separación entre clases con el coeficiente en bajas escalas (α_1). Tal y como se ha justificado en la discusión del test de robustez, este coeficiente ofrece mejores resultados con señales más irregulares. La curva ROC aplicada al coeficiente α_1 de las señales originales indican que el test es positivo y es capaz de segmentar entre ambos grupos (epilépticos y no epilépticos).

A pesar de esto, la influencia de los *spikes* afecta brutalmente al coeficiente de correlación a corto plazo. α_1 cae bruscamente al contaminar el EEG con pocos *spikes* (1%) y el resultado del test obtenido con las curvas ROC pasa a ser negativo. Tal y como ya se ha comentado previamente, los spikes de corta duración afectan principalmente al coeficiente α_1 .

EXPERIMENTO 4.

Bondad del generador de *spikes*.

En los experimentos anteriores los *spikes* son generados sintéticamente y superpuestos a señales de distinto tipo para su análisis de regularidad. Este último experimento pretende validar los experimentos anteriores y comprobar que los análisis con spikes sintéticos coinciden con los obtenidos con señales biomédicas contaminadas.

Las señales analizadas consisten en registros RR pertenecientes a pacientes que han sufrido al menos un infarto de miocardio. Las señales se encuentran contaminadas por *spikes* denominados latidos ectópicos que son debidos a errores en la detección de ondas QRS. Las medidas de regularidad se aplican a los registros originales y a los registros modificados al filtrar los spikes reales y superponer los sintéticos.

Los resultados obtenidos indican claramente que la evolución de los spikes reales coincide con la obtenida con spikes sintéticos, dando por tanto validez a los experimentos anteriores. Además, esta evolución es similar en todas las señales reales estudiadas: EEG, A-EGM y RR.

Las dos medidas de entropía disminuyen logarítmicamente hasta un punto de saturación a partir del cual aumentan de acuerdo al tren de *spikes*. Tal y como se ha comentado en la discusión del experimento anterior, esta evolución coincide con la descrita en [18] con señales ECG. En LZC, los *spikes* producen un incremento lineal independiente del proceso original. Este comportamiento es deseable, ya que permite distinguir la complejidad de la señal con respecto a la proporcionada por el tren de *spikes*. En DFA, el coeficiente de escalado obtenido decrece de forma brusca hacia el valor obtenido con el propio tren de *spikes*, que coincide con el del proceso WGN ($\alpha = 0.5$).

Capítulo 8

Conclusiones

8.1 Aportaciones

Tras analizar los resultados expuestos en el capítulo anterior y generar la discusión correspondiente, las conclusiones más importantes del estudio desarrollado acerca de la influencia de *outliers* en las distintas medidas de regularidad estudiadas son las siguientes:

- Tal y como se ha demostrado, la existencia de *spikes* en señales biomédicas afecta a todas las medidas de regularidad consideradas, aunque no con la misma intensidad. Esta influencia es distinta según las propiedades de la señal original y de los mismos *spikes*.
- En líneas generales, LZC se trata de la medida más robusta frente a *spikes* debido a que al convertir la secuencia en símbolos, el efecto de los *spikes* se desvanece. La robustez de la medida es mayor con registros irregulares que con procesos deterministas. La influencia de la amplitud de los *spikes* es inexistente, y en el caso de la duración, solo se denotan cambios apreciables cuando se trata de saturaciones (*spikes* de larga duración).
- Opuestamente a LZC, DFA es la medida que peor se comporta. Aunque se puede minimizar dicha influencia escogiendo el factor de escalado o de integración más adecuado según las propiedades de la señal original, los *spikes* siguen teniendo su efecto. La razón principal de porqué ésta medida es inapropiada, es que es muy difícil caracterizarla. Los *spikes* pueden afectar a los coeficientes en escalas cortas, largas o en ambas. Pueden desplazar o incluso generar nuevos puntos de *crossover*. Además, las propiedades de amplitud y duración tienen distinto efecto sobre la función de fluctuación.

Mientras que incrementar la amplitud de los *spikes* provoca un decremento en el coeficiente (menor regularidad), incrementar la duración provoca un incremento (mayor regularidad).

- En el caso de las medidas de entropía, su valoración se sitúa en un lugar intermedio entre las dos anteriores. Pese a que la influencia de los *spikes* es distinta según el proceso base, la capacidad de discernir entre señales permanece incluso con tasas de *spike* altas. Aunque la influencia es muy similar en ambas medidas, ApEn es más robusta con registros de marcada irregularidad y SampEn se comporta mejor ante señales más regulares.
- El test de consistencia muestra como SampEn es una mucho más consistente que ApEn con los parámetros de entrada m y r . Los parámetros obtenidos como óptimos en base a la separación entre procesos y robustez frente a *spikes* en ambos casos es $m = 2$ y $r = 0.2$. LZC mantiene su buen comportamiento y es consistente con el número de símbolos utilizados en la codificación, particularmente en procesos más aleatorios. Ante registros contaminados con *outliers*, es conveniente utilizar una codificación binaria y que el umbral de decisión en la fase de codificación sea la mediana de la señal. DFA tampoco es consistente con el orden de integración utilizado. Además, debido a varias restricciones de la medida, la elección queda prácticamente sujeta a un único valor ($\rho = 2$).
- Tras analizar la influencia de *spikes* sintéticos en señales reales, las conclusiones son similares a las obtenidas con procesos sintéticos. En los registros EEG, en los que LZC ofrece buenos resultados de separación entre clases, la influencia de los *spikes* es prácticamente nula. En registros de FA, LZC no es capaz de distinguir entre zonas RA y NRA. En este caso, al tratarse de registros más regulares, los mejores resultados se obtiene con las medidas de entropía y particularmente con SampEn.
- Las conclusiones extraídas del último experimento permiten dar cierta validez a los resultados y asegurar que los spikes generados sintéticamente tiene la misma influencia que los que aparecen en registros biomédicos reales. Al estudiar la evolución de los valores de complejidad obtenidos para distintas tasas de spike superpuestas, los resultados muestran gran similitud en todas las señales estudiadas: A-EGM, RR y EEG. Las entropías se reducen rápidamente hasta un valor mínimo, a partir del cuál la regularidad del tren de spikes, o mejor dicho, la irregularidad, encubre a la de la señal original. LZC se incrementa proporcionalmente con la cantidad de spikes y en el caso de DFA, el coeficiente obtenido tiende rápidamente hacia el valor de incorrelación $\alpha = 0.5$.
- Aunque el efecto de los *spikes* en los métodos puede acotarse, es recomendable en muchos casos aplicar previamente algoritmos de eliminación de *spikes* antes de aplicar las medidas de regularidad.

A modo de resumen es importante realizar una serie de anotaciones. Todas estas conclusiones anteriores pretenden ayudar a elegir el método de regularidad más adecuado cuando se tienen que procesar señales que se encuentran contaminadas por spikes. Si se aplican los métodos sin tener en cuenta la influencia de estos outliers, puede que el valor obtenido tenga poco que ver con la regularidad de la señal original.

El método LZC con codificación binaria es el más óptimo cuando se aplica a señales muy aleatorias como es el caso de registros EEG. Además, la complejidad obtenida en una señal contaminada es proporcional a la cantidad de spikes, de manera que se puede extraer qué parte de la complejidad total pertenece a la señal original y qué parte es la introducida por los *spikes*.

En caso de que se trate de señales más regulares o pseudo-periódicas, como es el caso de registros ECG o A-EGM, las medidas de entropía ofrecen buenos resultados clasificatorios, siempre que las tasas de spikes no sean muy elevadas ($p < 5\%$). En este caso, SampEn es más robusta frente a spikes que ApEn.

Pese a que DFA es una medida de complejidad utilizada en multitud de análisis [59, 88, 89], hemos demostrado que si las señales se encuentran contaminadas por *spikes*, la influencia en los coeficientes de correlación es muy elevada y complicada de caracterizar. Es complicada porque todas las variables estudiadas (tipo de señal, cantidad de spikes, amplitud o duración) afectan a la medida de distinta manera y con distinto grado.

8.2 Líneas futuras

En este apartado se anotan posibles acciones que pueden llevarse a cabo y que han quedado fuera del presente estudio.

En un primer lugar, se puede ampliar el estudio a otro problema muy común en el procesado de señales biomédicas, como es la pérdida de muestras en una señal. Al igual que los spikes, tal efecto indeseado se produce en la fase de medida de los aparatos electrónicos. Movimientos de sensores o electrodos producen medidas inválidas que al quedar registradas temporalmente se descartan. En [15] se demuestra que el diezmo de muestras afecta a SampEn y que dicha influencia no es la misma con registros de variabilidad reducida que con señales deterministas.

En segundo lugar, una nueva línea de investigación puede consistir en modificar los algoritmos para minimizar al máximo la influencia de los spikes. En todos los métodos de regularidad aplicados no se realizan suposiciones previas acerca de la naturaleza de la serie estudiada. En el caso de las medidas de entropía, se podrían obtener mejores resultados replanteando el algoritmo que calcula las distancias

entre subsecuencias. Recientemente han surgido dos nuevas medidas de entropía que deberían caracterizarse: fApEn [148] y qSampEn [149].

En los métodos originales, la función que determina si una subsecuencia es similar a otra es discontinua y proporciona dos valores: 0 si no existe similitud y 1, si existe. En fApEn, esta función asocia la similitud en un rango $[0,1]$. Si el grado de similitud es muy grande, el valor asociado es cercano a 1. La medida qSampEn se introduce para mejorar la medida cuando el número de *matches* encontrados es pequeño (señales regulares y cortas). La base del logaritmo es un parámetro (q), que permite maximizar la entropía cuando las diferencias entre subsecuencias son pequeñas. Ambos métodos aportan más consistencia y robustez frente al ruido que sus predecesoras en señales fisiológicas.

LZC demuestra ser una señal muy robusta frente a spikes, aunque resulta ser de poca utilidad ante registros muy regulares donde la complejidad obtenida es tan baja que no es capaz de separar entre procesos. En [101] se propone una normalización respecto a la longitud de la señal más adecuada que la ya existente. Debería estudiarse si esta modificación mejora sus prestaciones ante registros deterministas, tal y como se sugiere en [101], y si además sigue siendo robusta frente a *spikes*. En el caso de DFA, si se modificara el algoritmo para permitir analizar el tipo de *spikes* que contiene o las características de la señal base, la influencia de los *spikes* podría minimizarse.

8.3 Publicaciones

Las aportaciones obtenidas durante el desarrollo de esta tesis se han publicado en las revistas y congresos internacionales siguientes:

- *Artículos en revista internacional listados con JCR.*
 - A. Molina Picó, D. Cuesta Frau, M. Aboy , C. Crespo, P. Miró Martínez, S. Oltra Crespo . 'Comparative Study of approximate entropy and sample entropy robustness to spikes'. *Artificial Intelligence in Medicine*. vol. 53, pp. 97-106. 2011-June.
 - A. Molina Picó, D. Cuesta Frau, P. Miró Martínez, S. Oltra Crespo, M. Aboy . 'Influence of QRS complex detection errors on entropy algorithms. Application to heart rate variability discrimination'. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. vol. 110, pp. 2-11. 2013-April.
- *Actas en Congresos Internacionales.*
 - E. M. Cirugeda Roldan, A. Molina Picó, D. Cuesta Frau, P. Martínez Miro, S. Oltra Crespo . 'Characterization of entropy measures against data loss: Application to EEG records'. *EMBC 2011 Annual International Conference of the IEEE* . pp. 6110-6113. 2011-Sept.

- E. M. Cirugeda Roldan, A. Molina Picó, D. Cuesta Frau, S. Oltra Crespo, P. Martínez Miro . 'Comparative study between Sample Entropy and Detrended Fluctuation Analysis performance on EEG records under data loss'. *EMBC 2012 Annual International Conference of the IEEE* . pp. 4233-4236. 2012a.
- E. M. Cirugeda Roldan, A. Molina Picó, D. Cuesta Frau, S. Oltra Crespo, P. Martínez Miro, L. Vigil Medina, M. Varela Entrecanales . 'Characterization of detrended fluctuation analysis in the context of glyce-mic time series '. *EMBC 2012 Annual International Conference of the IEEE*. pp. 4225-4228. 2012b.
- E. M. Cirugeda Roldan, A. Molina Picó, D. Cuesta Frau, S. Oltra Crespo, P. Martínez Miro, L. Vigil Medina, M. Varela Entrecanales . 'Customization of entropy estimation measures for human arterial hypertension records segmentation'. *EMBC 2012 Annual International Conference of the IEEE*. pp. 33-36. 2012c.

Bibliografía

- [1] K.H. Chon, C. Scully, and Sheng Lu. Approximate entropy for all signals. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, 28(6):18–23, 2009.
- [2] J.S. Richman and J. R. Moorman. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278(6):H2039–2049, 2000.
- [3] V.L. Billat, L. Mille, Y. Meyer, and E. Wesfreid. Detection of changes in the fractal scaling of heart rate and speed in a marathon race. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 388(18):3798 – 3808, 2009.
- [4] A. Fernández, M. López-Ibor, A. Turrero, J. Santos, M. Morón, R. Hornero, C. Gómez, M.A. Méndez, T. Ortiz, and J.J. López-Ibor. Lempel-ziv complexity in schizophrenia: a meg study. *Clin Neurophysiol*, 122(11):2227–35, 2011.
- [5] J. D. Bronzino. *The biomedical engineering handbook. volume 2*. The Electrical Engineering Handbook Series. CRC Press, 2000 New York, Boca Raton.
- [6] D. Abásolo, R. Hornero, P. Espino, D. Alvarez, and J. Poza. Entropy analysis of the eeg background activity in alzheimer’s disease patients. *Physiol Meas*, 27(3):241–253, Mar 2006.
- [7] A.K. Keshri, R.K. Sinha, A. Singh, and B. Nand. Dfaspik: A new computational proposition for efficient recognition of epileptic spike in {EEG}. *Computers in Biology and Medicine*, 41(7):559 – 564, 2011.
- [8] X. S. Zhang, R.J. Roy, and E.W. Jensen. Eeg complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 48(12):1424 –1433, dec 2001.
- [9] A. E. Epstein, J. T. Bigger Jr., D. G. Wyse, D. W. Romhilt, R. A. Reynolds, and A. P. Hallstrom. Events in the cardiac arrhythmia suppression trial (cast): Mortality in the entire population enrolled. *Journal of the American College of Cardiology*, 18(1):14 – 19, 1991.

- [10] A. Hallstrom, C. M. Pratt, H. L. Greene, M. Huther, S. Gottlieb, A. De-Maria, and J. B. Young. Relations between heart failure, ejection fraction, arrhythmia suppression and mortality: Analysis of the cardiac arrhythmia suppression trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 25(6):1250 – 1257, 1995.
- [11] S. A. Shuckers. Use of approximate entropy measurements to classify atrial and ventricular tachycardia and fibrillation. *Computers in Cardiology*, pages 265–268, 1998.
- [12] A. Voss, M. Baumert, V. Baier, H. Stepan, T. Walther, and R. Faber. Linear and nonlinear interaction analyses of heart rate and blood pressure in pregnancy induced hypertension. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE*, volume 1, pages 252–255 Vol.1, 2003.
- [13] M. L. Hartman and S. M. Pincus. Enhanced basal and disorderly growth hormone (GH) secretion distinguish acromegalic from normal pulsatile gh release. *J. Clin. Invest.*, 94:1277–1288, 1994.
- [14] H. Cao, D. Lake, M. P. Griffin, and J.R. Moorman. Increased nonstationarity of neonatal heart rate before the clinical diagnosis of sepsis. *Annals of Biomedical Engineering*, 32:233–244, 2004. 10.1023/B:ABME.0000012743.81754.0b.
- [15] D.E. Lake, J.S. Richman, M.P. Griffin, and J.R. Moorman. Sample entropy analysis of neonatal heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 283(3):R789–797, 2002.
- [16] S.V. Buldyrev, A.L. Goldberger, S. Havlin, R.N. Mantegna, M.E. Matsa, C.K. Peng, M. Simons, and H.E. Stanley. Long-range correlation properties of coding and noncoding DNA sequences: GenBank analysis. *Physical Review E*, 51(5), May 1995.
- [17] S. M. Ossadnik, S. V. Buldyrev, A. L. Goldberger, S. Havlin, R. N. Mantegna, C. K. Peng, M. Simons, and H. E. Stanley. Correlation approach to identify coding regions in DNA sequences. *Biophysical Journal*, 67(1):64 – 70, 1994.
- [18] A. Molina, D. Cuesta, M. Aboy, C. Crespo, P. Miró, and S. Oltra. Comparative study of approximate entropy and sample entropy robustness to spikes. *Artificial Intelligence in Medicine*, 53(2):97 – 106, 2011.
- [19] D. Cuesta, M. Riobo, and P. Mico. *Interpretation and characterization of complexity analysis methods in the biomedical signal processing framework*. 2008.

-
- [20] M. W. Hirsch. The dynamical systems approach to differential equations. *Bulletin (New Series) of the American Mathematical Society*, 11(1):1–64, 07 1984.
- [21] M. Akay, editor. *Nonlinear Biomedical Signal Processing: Fuzzy Logic, Neural Networks, and New Algorithms*. Wiley-IEEE Press, 1st edition, 2000.
- [22] F. Takens. Detecting strange attractors in turbulence. In David Rand and Lai-Sang Young, editors, *Dynamical Systems and Turbulence, Warwick 1980*, volume 898 of *Lecture Notes in Mathematics*, pages 366–381. Springer Berlin Heidelberg, 1981.
- [23] E. N. Lorenz. Deterministic nonperiodic flow. *J. Atmos. Sci.*, 20(2):130–141, mar 1963.
- [24] G.L. Baker and J.P. Gollub. *Chaotic dynamics : an introduction / Gregory L. Baker and Jerry P. Gollub*. Cambridge University Press Cambridge; New York, 1990.
- [25] P. Grassberger and I. Procaccia. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D*, 9:189, 1983.
- [26] A. Babloyantz, J. M. Salazar, and C. Nicolis. Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. *Physics Letters A*, 111(3):152–156, September 1985.
- [27] J. Fell. Discrimination of sleep stages: a comparison between spectral and nonlinear EEG measures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(5):401–410, 1996.
- [28] T. Elbert, W. Lutzenberger, B. Rockstroh, P. Berg, and R. Cohen. Physical aspects of the EEG in schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 32(7):595–606, 1992.
- [29] R. Hornero, P. Espino, A. Alonso, and M. Lopez. Estimating complexity from EEG background activity of epileptic patients. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, 18(6):73–79, 1999.
- [30] J. Röschke, J. Fell, and P. Beckmann. Nonlinear analysis of sleep EEG data in schizophrenia: calculation of the principal lyapunov exponent. *Psychiatry Research*, 56(3):257 – 269, 1995.
- [31] K. Lehnertz and C.E. Elger. Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(2):108 – 117, 1995.
- [32] J. Roschke, J. Fell, and P. Beckmann. The calculation of the first positive Lyapunov Exponent in sleep EEG data. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86(5):348 – 352, 1993.

- [33] C. E. Shannon. A mathematical theory of communication. *SIGMOBILE Mob. Comput. Commun. Rev.*, 5:3–55, January 2001.
- [34] J. W. Sleigh, D. A. Steyn, M. L. Steyn, C. Grant, and G. Ludbrook. Cortical entropy changes with general anaesthesia: theory and experiment. *Physiological Measurement*, 25(4):921, 2004.
- [35] A. N. Kolmogorov. A new metric invariant of transient dynamical systems and automorphisms in lebesgue spaces. pages 861–864.
- [36] A. N. Kolmogorov. Three approaches to the quantitative definition of information. *Problems in Information Transmission*, 1:1–7, 1965.
- [37] G. E. Powell and I. C. Percival. A spectral entropy method for distinguishing regular and irregular motion of hamiltonian systems. *Journal of Physics A: Mathematical and General*, 12(11):2053, 1979.
- [38] I.A. Rezek and S.J. Roberts. Stochastic complexity measures for physiological signal analysis. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 45(9):1186–1191, 1998.
- [39] H.L. Chan, M.A. Lin, and S.C. Fang. Linear and nonlinear analysis of electroencephalogram of the coma. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 2004.
- [40] J.P. Eckmann and D. Ruelle. Fundamental limitations for estimating dimensions and Lyapunov Exponents in dynamical systems. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 56(23):185 – 187, 1992.
- [41] E.O. Attinger, A. Anné, and D.A. McDonald. Use of fourier series for the analysis of biological systems. *Biophysical Journal*, 6(3):291 – 304, 1966.
- [42] S. M. Pincus. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88(6):2297–2301, Mar 1991.
- [43] J. Jeong, J. C. Gore, and B. S. Peterson. Mutual information analysis of the {EEG} in patients with alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, 112(5):827 – 835, 2001.
- [44] B. Pompe, P. Blihd, D. Hoyer, and M. Eiselt. Using mutual information to measure coupling in the cardiorespiratory system. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, 17(6):32–39, 1998.
- [45] F. Kaspar and H. G. Schuster. Easily calculable measure for the complexity of spatiotemporal patterns. *Phys. Rev. A*, 36:842–848, Jul 1987.
- [46] S. Pincus, I. Gladstone, and R. Ehrenkranz. A regularity statistic for medical data analysis. *Journal of Clinical Monitoring*, 7(4):335–345, 1991.

-
- [47] A. Lempel and J. Ziv. On the complexity of finite sequences. *IEEE Transactions on Information Theory*, 22(1):75–81, 1976.
- [48] N. G. de Bruijn. A Combinatorial Problem. *Koninklijke Nederlandsche Akademie Van Wetenschappen*, 49(6):758–764, June 1946.
- [49] P. Grassberger. Estimating the information content of symbol sequences and efficient codes. *Information Theory, IEEE Transactions on*, 35(3):669–675, may 1989.
- [50] Y. En and J.C. Kieffer. Simple universal lossy data compression schemes derived from the lempel-ziv algorithm. *Information Theory, IEEE Transactions on*, 42(1):239–245, jan 1996.
- [51] X. Z. Tang, E. R. Tracy, A. D. Boozer, A. Brauw, and R. Brown. Symbol sequence statistics in noisy chaotic signal reconstruction. *Phys. Rev. E*, 51:3871–3889, May 1995.
- [52] C.K. Peng, S. Havlin, Stanle, and A.L. Goldberger. Long-range anticorrelations and non-gaussian behavior of the heartbeat. *Physical Review Letters*, 70(1):1343–6, 1993.
- [53] M. Costa, A.L. Goldberger, and C.K. Peng. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Pattern Recognition Letters*, 89(6):068102–1–068102–4, 2002.
- [54] M. Costa, A.L. Goldberger, and C.K. Peng. Multiscale entropy to distinguish physiologic and synthetic RR time series. 29:137–140, 2002.
- [55] D.E. Lake and J.R. Moorman. Accurate estimation of entropy in very short physiological time series: the problem of atrial fibrillation detection in implanted ventricular devices. 300(1):H319 – H325, 2011.
- [56] A. Rényi. On measures of entropy and information. In *Proc. Fourth Berkely Symp. Math. Statist. Prob. 1960*, volume 1, pages 547 – 561. University of California Press, Berkeley, 1961.
- [57] P.C. Ivanov, L.A.N. Amaral, A.L. Goldberger, S. Havlin, M.G. Rosenblum, Z.R. Struzik, and H.E. Stanley. Multifractality in human heartbeat dynamics. *Nature*, 399(6735):461 – 465, 1999.
- [58] O. A. Rosso, S. Blanco, J. Yordanova, V. Kolev, A. Figliola, M. Schürmann, and E. Baar. Wavelet entropy: a new tool for analysis of short duration brain electrical signals. *Journal of Neuroscience Methods*, 105(1):65 – 75, 2001.
- [59] K. Lundelin, L. Vigil, S. Bua, I. Gomez, T. Honrubia, and M. Varela. Differences in complexity of glycemic profile in survivors and nonsurvivors in an intensive care unit: a pilot study. *Crit Care Med*, 38(3):849–54, 2010.

- [60] S. M. Pincus D. T. Kaplan, M. I. Furman. Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Byophys. J.*, 59:945–949, 1991.
- [61] A. L. Goldberger, C. K. Peng, and L. A. Lipsitz. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiology of Aging*, 23(1):23 – 26, 2002.
- [62] A. L. Goldberger. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? *News Physiol Sci*, 6, 1991.
- [63] L. A. Fleisher. Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology*, 78:683–692, 1993.
- [64] R. Alcaraz and J. J. Rieta. A novel application of sample entropy to the electrocardiogram of atrial fibrillation. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 11:1026–35, 2010.
- [65] X. S. Zhang, Y.S. Zhu, N. V. Thakor, and Z.Z. Wang. Detecting ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 46(5):548 –555, may 1999.
- [66] C.K. Peng, S. Havlin, H.E. Stanley, and A.L. Goldberger. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 5(1):82–87, 1995.
- [67] S.M. Pincus, T.R. Cummins, and G.G. Haddad. Heart rate control in normal and aborted-sids infants. *Am J Physiol*, 264(3 Pt 2):R638–46, 1993.
- [68] M. J. Lewis and A. L. Short. Sample entropy of electrocardiographic RR and QT time-series data during rest and exercise. *Physiol. Meas*, 6(28):731 – 44, 2007.
- [69] M. McRae, A. Chan, and F. Imperial. Cardiac surgical nurses. use of atrial electrograms to improve diagnosis of arrhythmia. *Am J Crit Care*, 19(2):124–33; quiz 134, 2010.
- [70] J. Ng, A. Borodyanskiy, E. Chang, R. Villuendas, S. Dibs, A. Kadish, and J. J. Goldberger. Measuring the complexity of atrial fibrillation electrograms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21(6):649–55, 2010.
- [71] G. Klem, H. Luders, H. Jasper, and C. Elger. The ten-twenty electrode system of the international federation of clinical neurophysiology. 1999.
- [72] N. Radhakrishnan and B.N. Gangadhar. Estimating regularity in epileptic seizure time-series data. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, 17(3):89–94, 1998.

-
- [73] Y. Song and P. Liò. A new approach for epileptic seizure detection: sample entropy based feature extraction and extreme learning machine. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 3(6):pp. 556–567, 2010.
- [74] L. Jong, K. Dae, K. In, P. Kwang, and K. Sun. Detrended fluctuation analysis of EEG in sleep apnea using mit/bih polysomnography data. *Computers in Biology and Medicine*, 32(1):37 – 47, 2002.
- [75] M. Jospin, P. Caminal, E. Jensen, H. Litvan, M. Vallverdú, M. Struys, H. Vereecke, and D. Kaplan. Detrended fluctuation analysis of EEG as a measure of depth of anesthesia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 5(54):840 – 46, 2007.
- [76] B. Jelles, J.H. van Birgelen, J.P. Slaets, R.E Hekster, E.J. Jonkman, and C.J. Stam. Decrease of non-linear structure in the eeg of alzheimer patients compared to healthy controls. *Clinical Neurophysiology*, 110(7):1159 – 1167, 1999.
- [77] D. Abasolo, R. Hornero, J. Escudero, and P. Espino. A Study on the Possible Usefulness of Detrended Fluctuation Analysis of the Electroencephalogram Background Activity in Alzheimer’s Disease. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55:2171–2179, 2008.
- [78] L. Pezard, R. Jech, and E. Ruzicka. Investigation of non-linear properties of multichannel EEG in the early stages of parkinson’s disease. *Clinical Neurophysiology*, 112(1):38 – 45, 2001.
- [79] R. Montirosso, B. Riccardi, E. Molteni, R. Borgatti, and G. Reni. Infant’s emotional variability associated to interactive stressful situation: A novel analysis approach with sample entropy and lempel ziv complexity. *Infant Behavior and Development*, 33(3):346 – 356, 2010.
- [80] A. J. Mandell. From intermittency to transitivity in neuropsychobiological flows. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 245(4):R484–R494, 1983.
- [81] C.L. Ehlers, J. Havstad, D. Prichard, and J. Theiler. Low doses of ethanol reduce evidence for nonlinear structure in brain activity. 1998.
- [82] V. D. Gusev, L. A. Nemytikova, and N. A. Chuzhanova. On the complexity measures of genetic sequences. *Bioinformatics*, 15(12):994–999, 1999.
- [83] R. Hornero, M. Aboy, C. Gomez, D. S. Hagg, and C.R. Phillips. Complexity analysis of arterial pressure during periods of abrupt hemodynamic changes. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 55(2):797 –801, feb. 2008.

- [84] P. Castiglioni, G. Parati, A. Civijian, L. Quintin, and M. Di Rienzo. Local scale exponents of blood pressure and heart rate variability by detrended fluctuation analysis: Effects of posture, exercise, and aging. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 56(3):675–684, 2009.
- [85] A. Phinyomark, P. Phukpattaranont, and C. Limsakul. Fractal analysis features for weak and single-channel upper-limb EMG signals. *Expert Systems with Applications*, 39(12):11156 – 11163, 2012.
- [86] R. Nagarajan. Quantifying physiological data with lempel-ziv complexity-certain issues. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 49(11):1371–1373, nov. 2002.
- [87] J. Churrua, L. Vigil, E. Luna, J. Ruiz, and M. Varela. The route to diabetes: Loss of complexity in the glycemic profile from health through the metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity Targets and Therapy*, 2008(1):3 – 11, 2008.
- [88] H. Ogata, K. Tokuyama, S. Nagasaka, A. Ando, I. Kusaka, N. Sato, A. Goto, S. Ishibashi, K. Kiyono, Z. R. Struzik, and Y. Yamamoto. Long-range negative correlation of glucose dynamics in humans and its breakdown in diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 291(6):R1638–1643, December 2006.
- [89] H. Ogata, K. Tokuyama, S. Nagasaka, A. Ando, I. Kusaka, N. Sato, A. Goto, S. Ishibashi, K. Kiyono, Z. R. Struzik, and Y. Yamamoto. Long-range correlated glucose fluctuations in diabetes. *Methods Inf Med*, 46(2):222–6, 2007.
- [90] Burr R.L., Kirkness C.J., and Mitchell P.H. Detrended fluctuation analysis of intracranial pressure predicts outcome following traumatic brain injury. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 55(11):2509 – 18, 2008.
- [91] J. H. Macke, P. Berens, A. S. Ecker, A. S. Tolias, and M. Bethge. Generating Spike Trains with Specified Correlation Coefficients. *Neural Computation*, 21(2):397–423, August 2008.
- [92] R. Brette. Generation of correlated spike trains, 2008.
- [93] D. Heeger. Poisson model of spike generation, 2000.
- [94] A. Molina, D. Cuesta, P. Miró, S. Oltra, and M. Aboy. Influence of QRS complex detection errors on entropy algorithms. application to heart rate variability discrimination. *Comput. Methods Prog. Biomed.*, 110(1):2–11, April 2013.
- [95] Z. Chen, P. C. Ivanov, K. Hu, and H. E. Stanley. Effect of nonstationarities on detrended fluctuation analysis. *Phys. Rev. E*, 65:041107, Apr 2002.

-
- [96] K. Solem, P. Laguna, and L. Sörnmo. Handling of ectopic beats in heart rate variability analysis using the heart timing signal. 2004.
- [97] M. Karlsson, R. Hörnsten, A. Rydberg, and U. Wiklund. Automatic filtering of outliers in rr intervals before analysis of heart rate variability in holter recordings: a comparison with carefully edited data. *BioMedical Engineering OnLine*, 11(1), 2012.
- [98] L. J. Hadjileontiadis. *Lung Sounds: An Advanced Signal Processing Perspective*, volume 3 of *Synthesis Lectures on Biomedical Engineering*. Morgan Claypool publishers, 2008.
- [99] P. Gómez, R. Fernández, V. Rodellar, V. Nieto, A. Álvarez, L. M. Mazaira, R. Martínez, and J. I. Godino. Glottal source biometrical signature for voice pathology detection. *Speech Commun.*, 51(9):759–781, September 2009.
- [100] Guanghai X., Jing W., Qing Z., and Junming Z. An automatic EEG spike detection algorithm using morphological filter. In *Automation Science and Engineering, 2006. CASE '06. IEEE International Conference on*, pages 170–175, 2006.
- [101] J. Hu, J. Gao, and J. C. Príncipe. Analysis of biomedical signals by the lempel-ziv complexity: the effect of finite data size. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53:2606–2609, 2006.
- [102] A. Wolf, J. B. Swift, H. L. Swinney, and J. A. Vastano. Determining lyapunov exponents from a time series. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 16(3):285 – 317, 1985.
- [103] X. Li, D. Zheng, S. Zhou, D. Tang, C. Wang, and G. Wu. Approximate entropy of fetal heart rate variability as a predictor of fetal distress in women at term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 84(9):837–43, 2005.
- [104] S. M. Pincus. *Orderliness of Hormone Release*, pages 82–104. John Wiley and Sons, Ltd, 2008.
- [105] Stergiou N., Harbourne R., and Cavanaugh J. Optimal movement variability: a new theoretical perspective for neurologic physical therapy. *J Neurol Phys Ther.*, 30(3):120–129, 2006.
- [106] A.L. Goldberger, D.R. Rigney, J. Mietus, E.M. Antman, and S. Greenwald. Nonlinear dynamics in sudden cardiac death syndrome: Heartrate oscillations and bifurcations. *Experientia*, 44(11-12):983–987, 1988.
- [107] A.L. Goldberger. Fractals in physiology and medicine. *The Yale journal of biology and medicine*, pages 421–35, 1987.
- [108] S. Pincus. Approximate entropy as a complexity measure. *Chaos*, 5(1):110–117, 1995.

- [109] Xinnian C., I.C. Solomon, and K.H. Chon. Comparison of the use of approximate entropy and sample entropy: Applications to neural respiratory signal. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005. 27th Annual International Conference of the*, pages 4212–4215, jan 2005.
- [110] M. Aboy, D. Cuesta, D. Austin, and P. Mico. Characterization of sample entropy in the context of biomedical signal analysis. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE*, pages 5942–5945, aug. 2007.
- [111] G. Chaitin. Randomness and mathematical proof. *Scientific American*, 232(5):47–52, 1975.
- [112] J. Ziv and A. Lempel. A universal algorithm for sequential data compression. *Information Theory, IEEE Transactions on*, 23(3):337–343, may 1977.
- [113] T. A. Welch. A technique for high-performance data compression. *Computer*, 17(6):8–19, june 1984.
- [114] M. Aboy, R. Hornero, D. Abasolo, and D. Alvarez. Interpretation of the lempel-ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 53(11):2282–2288, nov. 2006.
- [115] Y. Zhao, M. Small, D. Coward, E. Howell, C. Zhao, L. Ju, and D. Blair. Identifying deterministic signals in simulated gravitational wave data: algorithmic complexity and the surrogate data method. *Classical and Quantum Gravity*, 23(5):1801, 2006.
- [116] R.C. Hwa and T.C. Ferree. Scaling properties of fluctuations in the human electroencephalogram. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 66, 2002.
- [117] Z. Chen, K. Hu, P. Carpena, P.B. Galvan, H. Stanley, and Plamen C. Effect of nonlinear filters on detrended fluctuation analysis. *Physical Review E*, 71(1), 2005.
- [118] R.B. Govindan, J.D. Wilson, H. Preisül, H. Eswaran, J.Q. Campbell, and C.L. Lowery. Detrended fluctuation analysis of short datasets: An application to fetal cardiac data. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 226(1):23–31, 2007.
- [119] Y. Jianhai, Z. Xiaojun, and S. Pengjian. Effect of trends on detrended fluctuation analysis of precipitation series. *Mathematical Problems in Engineering*, 2010.
- [120] H. Akaike. A new look at the statistical model identification. *Automatic Control, IEEE Transactions on*, 19(6):716–723, December 1974.

-
- [121] B. M. Dissinger G. Rohde, J. M. Nichols and F. Bucholtz. Stochastic analysis of recurrence plots with applications to the detection of deterministic signals. *Physica D: Nonlinear Phenomena* (2008), 237(5):pp. 619–629, 2008.
- [122] L. Sheng, C. Xinnian, J.K. Kanters, I.C. Solomon, and K.H. Chon. Automatic selection of the threshold value r for approximate entropy. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 55(8):1966–1972, Aug. 2008.
- [123] G.W. Evans and D. Johnson. Stress and open-office noise. *J Appl Psychol*, 85(5):779–83, 2000.
- [124] M. Mora. *Aplicación de la transformada Wavelet al filtrado de señales electrocardiográficas*. PhD thesis, Universidad Politécnica de Valencia, España, 2009.
- [125] A.L. Goldberger, L.A.N. Amaral, L. Glass, J.M. Hausdorff, P.C. Ivanov, R.G. Mark, J.E. Mietus, G.B. Moody, C.K. Peng, and H.E. Stanley. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 101(23):e215–e220, 2000.
- [126] V. Kremen, L. Lhotská, L. Macas, R. Cihak, V. Vancura, J. Kautzner, and D. Wichterle. A new approach to automated assessment of fractionation of endocardial electrograms during atrial fibrillation. *Physiological Measurement*, 29(12):1371, 2008.
- [127] V. Kremen. Optimal setup of algorithms and methods for evaluation of endocardial electrograms fractionation complexity in human. In Ákos Jobbágy, editor, *5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*, volume 37 of *IFMBE Proceedings*, pages 82–85. Springer Berlin Heidelberg, 2012.
- [128] D.S. Echt, P.R. Liebson, L.B. Mitchell, R.W. Peters, D. Obias, A.H. Barker, D. Arensberg, A. Baker, L. Friedman, H. L. Greene, M.L. Huther, and D.W. Richardson. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *New England Journal of Medicine*, 324(12):781–788, 1991. PMID: 1900101.
- [129] R. A. Thuraisingham. Preprocessing RR interval time series for heart rate variability analysis and estimates of standard deviation of rr intervals. *Comput. Methods Prog. Biomed.*, 83(1):78–82, July 2006.
- [130] Kristian Solem, Pablo Laguna, and Leif Sörnmo. An efficient method for handling ectopic beats using the heart timing signal. *IEEE Trans. Biomed. Engineering*, 53(1):13–20, 2006.
- [131] P. Chazal, C. Heneghan, E. Sheridan, R. Reilly, P. Nolan, and M. O’Malley. Automated processing of the single-lead electrocardiogram for the detection

- of obstructive sleep apnoea. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 50(6):686–696, 2003.
- [132] D. E. Abásolo. *Análisis no lineal de la actividad base del Electroencefalograma. Aplicación a la enfermedad del Alzheimer*. PhD thesis, Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación. Universidad de Valladolid, 2005.
- [133] R.G. Andrzejak, K. Lehnertz, C. Rieke, F. Mormann, P. David, and C.E. Elger. Indications of nonlinear deterministic and finite dimensional structures in time series of brain electrical activity: Dependence on recording region and brain state. *64(061907):1 – 8*, 2001.
- [134] L. Sörnmo and P. Laguna. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier Academic Press, June 2005.
- [135] M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D.C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Métayer, and J. Clémenty. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *New England Journal of Medicine*, 339(10):659–666, 1998. PMID: 9725923.
- [136] K.T. Konings, C.J. Kirchhof, J.R. Smeets, H.J. Wellens, O.C. Penn, and M.A. Allesie. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. In J.L.R.M. Smeets, P.A. Doevendans, M.E. Josephson, Ch. Kirchhof, and M.A. Vos, editors, *Professor Hein J.J. Wellens*, pages 549–567. Springer Netherlands, 2000.
- [137] E. Niebur. Generation of synthetic spike trains with defined pairwise correlations. *Neural computation*, 19(7):1720–1738, jul 2007.
- [138] J. Theiler, Ss Eubank, As Longtin, B. Galdrikian, and J.D. Farmer. Testing for nonlinearity in time series: The method of surrogate data. *Phys. D*, 58(1-4):77–94, September 1992.
- [139] J. Xu, Z. Liu, R. Liu, and Q. Yang. Information transmission in human cerebral cortex. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 106(3):363 – 374, 1997.
- [140] X.S. Zhang, Y.S. Zhu, and X.J. Zhang. New approach to studies on ECG dynamics: Extraction and analyses of QRS complex irregularity time series. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 35(5):467–473, 1997.
- [141] P.E. Rapp, A.M. Albano, I.D. Zimmerman, and M.A. Jimenez. Phase-randomized surrogates can produce spurious identifications of non-random structure. *Physics Letters A*, 192:27–33, August 1994.
- [142] K. Hu, P. C. Ivanov, Z. Chen, P. Carpena, and Stanley. H. E. Effect of trends on detrended fluctuation analysis. *Phys. Rev. E*, 64:011114, Jun 2001.

-
- [143] S.M. Pincus and A.L. Goldberger. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *AJP - Heart and Circulatory Physiology*, 266(4):H1643–1656, April 1994.
- [144] M.A. García, M. Fernandez, and J. Ramos. Errors in the estimation of approximate entropy and other recurrence-plot-derived indices due to the finite resolution of rr time series. *IEEE Trans. Biomed. Engineering*, 56(2):345–351, 2009.
- [145] A. Fernández, M. I. López, A. Turrero, J.M. Santos, M.D. Morón, R. Hornero, C. Gómez, M. Andreina, T. Ortiz, and J.J. López. Lempel-ziv complexity in schizophrenia: A {MEG} study. *Clinical Neurophysiology*, 122(11):2227 – 2235, 2011.
- [146] N. Xu, P. Shang, and S. Kamae. Minimizing the effect of exponential trends in detrended fluctuation analysis. *Chaos Solitons and Fractals*, 41(41):311–316, 12 2009.
- [147] S.M. Pincus and W. Huang. Approximate entropy: Statistical properties and applications. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 21(11):3061–3077, 1992.
- [148] H.B. Xie, J.Y. Guo, and Y.P. Zheng. Fuzzy approximate entropy analysis of chaotic and natural complex systems: Detecting muscle fatigue using electromyography signals. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(4):1483–1496, 2010.
- [149] L.E. Virgilio and L. Otavio. Evaluation of physiologic complexity in time series using generalized sample entropy and surrogate data analysis. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 22(4):-, 2012.

Anexos

Anexo A

Variables y procesos aleatorios

Una señal determinista se define como una secuencia que puede representarse por parámetros, como por ejemplo, una señal sinusoidal que puede reconstruirse perfectamente conociendo la amplitud, frecuencia y fase. Por otra parte, aunque pueden aproximarse algunos parámetros, una señal aleatoria no puede ser reconstruida perfectamente, aun conociendo muestras pasadas de la señal. La teoría de la probabilidad proporciona un modelo que podría predecir la fase o la amplitud de una señal con una probabilidad específica. Esta fase y amplitud se caracterizan como variables aleatorias.

Variables aleatorias

Una variable aleatoria no es más que un mapeado de un conjunto de resultados de un experimento a un conjunto de números reales, es decir, $f : \Omega \rightarrow R$.

A continuación se exponen los tres tipos de VA que son utilizadas en esta tesis doctoral:

1. **Bernoulli:** Es la VA más simple que existe. Se trata de una VA discreta usada para representar experimentos con únicamente dos posibles resultados. Los valores asociados más comunes son $\{0, 1\}$ y su función densidad de probabilidad (Probability Density Function - PDF) se define de la siguiente manera:

$$f_x(0) = 1 - p, \quad f_x(1) = p \tag{A.1}$$

El experimento más sencillo de VA de Bernoulli consiste en lanzar una moneda. En este caso, se mapea el resultado C (cara) al valor $X = 1$ y el resultado T (cruz) al valor $X = 0$. Si se trata de una moneda imparcial, la probabilidad de que ocurra un resultado u otro es $p = 0.5$.

2. **Binomial:** Una VA binomial se genera al repetir un experimento de Bernoulli n veces, de manera que el espacio muestral se define como $S_n = \{0, 1\}^n$ y se denomina *espacio cartesiano*.

La ecuación que define la PDF de una VA binomial A_k que contiene exactamente k 1's y $n - k$ 0's es:

$$f_x(k) = Pr(A_k) = \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k}, \quad k = 0, 1, 2, \dots, n. \quad (\text{A.2})$$

3. **Uniforme:** Se trata de una VA continua, cuya función PDF es constante en el intervalo $[a, b]$ y se expresa con la ecuación:

$$f_x(x) = \begin{cases} \frac{1}{b-a} & a \leq x < b \\ 0 & \text{en otro caso.} \end{cases}$$

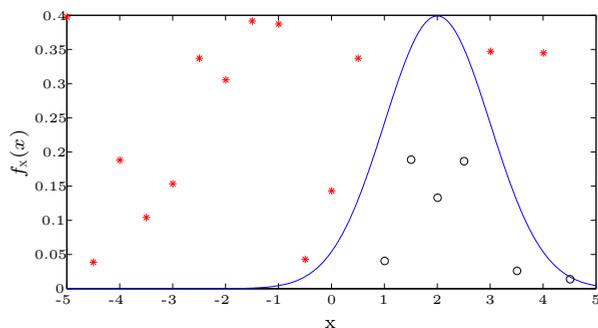


Figura A.1: Representación de una selección de valores que siguen una PDF específica, a partir de los valores del rectángulo que siguen una distribución uniforme.

La generación de VA uniformes se utiliza como una técnica de obtención de VA que siguen otras distribuciones. La figura A.1 muestra este proceso realizando una aceptación de los valores que caen bajo la curva de la PDF, rechazando el resto.

Procesos aleatorios

De la misma forma que una VA puede entenderse como un mapeado de unos resultados a un conjunto de números reales, un **proceso aleatorio** PA $X(t)$ se define como un mapeado a un conjunto de señales $x(t)$. Aunque cada una de las realizaciones se representa como $x(t)$, realmente deberían representarse como una función del tiempo t y de cada uno de los posibles resultados $s_i : x(t, s_i)$.

Si un PA se muestrea en algún instante temporal $t = t_k$, el resultado es una VA $X_k = X(t_k)$. Un PA discreto también puede definirse como un vector indexado de variables aleatorias:

$$X[n] = [\dots, X(-2), X(-1), X(0), X(1), X(2), \dots] \quad (\text{A.3})$$

Una posible clasificación de PA se realiza en base a si el tiempo se trata de una variable continua t o discreta n . Para el caso continuo, el PA se representa como $X(t)$ y para el caso discreto $X[n]$. Otra clasificación más interesante, separa los PA en base a sus propiedades estadísticas, como la media, autocorrelación, densidad espectral de potencia o estacionariedad.

Autocorrelación

La función de autocorrelación $R_{xx}(t_1, t_2)$ de un PA continuo $X(t)$ se define como el valor esperado del producto $X(t_1)X(t_2)$:

$$R_{xx}(t_1, t_2) = E[X(t_1)X(t_2)] = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} x_1 x_2 f_{x_1, x_2}(x_1, x_2; t_1, t_2) dx_1 dx_2 \quad (\text{A.4})$$

Esta función matemática describe la relación (correlación) entre dos muestras de un proceso aleatorio. Esta correlación depende de ambos instantes y es, por tanto, una función de dos variables temporales. Bastante a menudo interesa más que la autocorrelación dependa de la separación de estos instantes, más que del valor temporal de cuando se producen. Para representar específicamente esta relación, se define la variable de diferencia temporal $\tau = t_2 - t_1$ y la función de autocorrelación se expresa como:

$$R_{xx}(t, t + \tau) = E[X(t)X(t + \tau)] \quad (\text{A.5})$$

Densidad Espectral de Potencia

Además de todas las funciones matemáticas (media, autocorrelación, etc.) que analizan los PA en el dominio temporal, también existen herramientas de análisis en el dominio de la frecuencia. El método más utilizado para analizar una señal determinista $x(t)$ es la transformada de Fourier. Sin embargo y aunque muy útil en señales deterministas, si se aplica a un PA puede ocurrir que la integral no esté definida para todas las realizaciones. Por ello, se utiliza la densidad espectral de potencia (Power Spectral Density - PSD) como herramienta de análisis espec-

tral. La función PSD es real, no negativa y par. Para un proceso aleatorio $X(t)$ se calcula mediante

$$S_{xx}(f) = \lim_{t_0 \rightarrow \infty} \frac{\mathcal{E}[|X_{t_0}(f)|^2]}{2t_0} \quad (\text{A.6})$$

Donde $X_{t_0}(t)$ es una versión truncada del proceso, que se define como:

$$X_{t_0}(t) = \begin{cases} X(t) & |t| \leq t_0 \\ 0 & |t| > t_0 \end{cases} \quad (\text{A.7})$$

El teorema de Wiener-Khintchine relaciona la función de autocorrelación con la PSD a través de la Transformada de Fourier:

$$S_{xx}(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xx}(\tau) e^{-j2\pi f\tau} d\tau. \quad (\text{A.8})$$

Estacionariedad

En aplicaciones de procesamiento de la señal, las funciones estadísticas de un PA son a menudo independientes del tiempo. Por ejemplo, el ruido blanco gaussiano tiene una media y varianza constante en el tiempo. Se asume pues que sus funciones de densidad de probabilidad de primer y segundo orden son invariantes en el tiempo y por tanto, la señal es *estacionaria de primer orden*. Los procesos que son estacionarios de primer orden tienen una media y varianza constante.

$$\mu_x(t) = \mu_x \quad \sigma_x^2(t) = \sigma_x^2$$

De la misma manera, un PA se dice que es *estacionario de segundo orden* si la PDF depende solo de la diferencia $t_2 - t_1$ y no en los tiempos individuales t_2 y t_1 :

$$f_{x_1, x_2}(x_1, x_2; t_1, t_2) = f_{x_1, x_2}(x_1, x_2; t_1 + \tau, t_2 + \tau) \quad (\text{A.9})$$

Las fórmulas se extienden igualmente a órdenes mayores. Un proceso es estacionario de orden n si los procesos $X(t)$ y $X(t + \tau)$ tienen la misma PDF. Un PA que es estacionario para todos sus órdenes $n > 0$ se denomina **estacionario en el sentido estricto** (SSS):

$$f_{x_1, x_2, \dots, x_n}(x_1, x_2, \dots, x_n; t_1, t_2, \dots, t_n) = f_{x_1, x_2, \dots, x_n}(x_1, x_2, \dots, x_n; t_1 + \tau, t_2 + \tau, \dots, t_n + \tau) \quad (\text{A.10})$$

En muchos casos, obtener la función PDF de orden n es complicado, por lo que también es difícil demostrar que un proceso es SSS. Para estos casos, se define el concepto de **estacionariedad en el sentido amplio** (WSS). Un PA es WSS si su función media y autocorrelación son invariantes a un desplazamiento temporal. Para ello, el PA debe cumplir estas 3 condiciones:

- La media del PA es constante: $\mu_x(t) = \mu_x$.
- La autocorrelación, solo depende de la diferencia temporal τ :
 $R_{xx}(t, t + \tau) = R_{xx}(\tau)$.
- La varianza del PA es finita: $C_x(0) < \infty$.

Es interesante remarcar que la función autocorrelación de un PA WSS cumple una serie de propiedades muy importantes:

- *Simetría.* Es una función simétrica conjugada de τ : $R_{xx}(\tau) = R_{xx}^*(-\tau)$.
- *Valor cuadrático medio.* Su valor para $\tau = 0$ es igual al valor cuadrático medio del PA:
 $R_{xx}(0) = E\{|X(t)|^2\}$.
- *Valor máximo.* Se encuentra acotada superiormente en el máximo para $\tau = 0$: $R_{xx}(0) \geq |R_{xx}(\tau)|$.
- *Periodicidad.* Si se cumple que para un desplazamiento τ_0 : $R_{xx}(\tau_0) = R_{xx}(0)$, entonces $R_{xx}(\tau)$ es periódica con periodo τ_0 .