



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Unidad Iztapalapa

División de Ciencias Básicas e Ingeniería

ANÁLISIS DEL SONIDO DE BASE PULMONAR EN SUJETOS SANOS Y PACIENTES CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA

Tesis para obtener el grado de:

Maestra en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Presenta:

Lidia Albuerne Sánchez

Asesores:

Dr. Tomás Aljama Corrales

Dr. Ramón González Camarena

México D. F. a 16 de Diciembre de 2010



División de Ciencias Básicas e Ingeniería

ANÁLISIS DEL SONIDO DE BASE PULMONAR EN SUJETOS SANOS Y PACIENTES CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA

Tesis para obtener el grado de:
Maestra en Ciencias (Ingeniería Biomédica)

Presenta:
Lidia Albuerne Sánchez

Asesores:

Dr. Tomás Aljama Corrales

Dr. Ramón González Camarena

Sinodales:

Dr. Ramón González Camarena
(Presidente)

M. en I. Miguel Angel Peña Castillo
(Secretario)

M. en I. Ricardo Noé Rodríguez Vera
(Vocal)

México D. F. a 16 de Diciembre de 2010

A mi mamá, Blanca Ma., por todo su amor y sacrificio.

A mi papá, José Antonio, por enseñarme rectitud y dedicación.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Sonia Charleston Villalobos, el Dr. Tomás Aljama Corrales, y el Dr. Ramón González Camarena por su guía, apoyo, cariño y sobre todo sus valiosas enseñanzas tanto académicas como personales.

A los maestros Miguel Angel Peña Castillo y Ricardo Rodríguez Vera por sus valiosas observaciones hechas sobre este trabajo.

A Alejandra Torres, Guadalupe Dorantes, Omar Piña, Aldo Rodríguez y Eduardo Estrada, mis compañeros, amigos y hermanos, por su apoyo y cariño.

A Bersáin Alexander Reyes, por su enorme cariño, ayuda y apoyo incondicionales brindados durante la realización de este trabajo.

A todos mis profesores del posgrado, por brindarme parte de sus conocimientos.

A mis compañeros del Laboratorio de Investigación y Procesamiento de Señales e Imágenes Biomédicas y del posgrado en Ingeniería Biomédica por su afecto y motivación.

A mis hermanos: José Leonardo, Francisco Antonio, Carlos Adrián y Mauricio; sus compañeras: Hilda, Jahel y Mariela; mis sobrinos José Antonio, Carlos Leonardo y Sebastián; y a mi abuelita Lidia Fentanes Valdez, por ser la mejor familia que pudo darme la vida.

A Víctor Gómez Recillas, por ser quien es y por amarme incondicionalmente tal como soy.

A todos mis amigos, por apoyarme y alentarme a pesar del tiempo y la distancia.

A todas las personas que han tocado mi vida, por contribuir a ser quien soy el día de hoy.

RECONOCIMIENTOS

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Investigación y Procesamiento de Señales e Imágenes Biomédicas (LIPSIB) de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa y se contó con el apoyo económico del Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología (CONACyT).

INDICE

RESUMEN	4
CAPITULO I.....	7
INTRODUCCIÓN	7
I.1 Sonidos respiratorios	8
I.2 Sonidos pulmonares normales	9
I.3 Sonidos pulmonares adventicios	11
1.4 Neumopatías intersticiales difusas	14
Referencias	17
CAPITULO II.....	18
II.1 Planteamiento del problema	18
II.2 Hipótesis	19
II.3 Objetivo	19
Referencias	20
CAPITULO III	21
ANTECEDENTES.....	21
III.1 Adquisición de sonidos pulmonares	23
III.2 Análisis de la información acústica	24
III.3 Investigaciones relacionadas con el estudio del sonido pulmonar de base	28
Referencias	36
CAPITULO IV.....	37
MARCO TEÓRICO.....	37
TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE SISTEMAS	37
IV.1 Técnicas lineales	37
IV.2 Técnicas no-lineales.....	40
IV.2.1 Entropía aproximada y muestreada	46

IV.1.1 Definición matemática de las técnicas no-lineales con base en la entropía de Shannon	48
IV.2.2 Entropía Espectral	54
IV.3 Complejidad de la Serie de Tiempo.....	55
IV.3.1 Definición de la Entropía Multiescala (EME)	55
Referencias	58
CAPÍTULO V	60
METODOLOGÍA.....	60
V.1 Características de la Base de Datos del Sonido Pulmonar.....	61
V.1.1 Sujetos	61
V.1.2 Adquisición del sonido pulmonar y selección de canales de información acústica.....	62
V.1.3 Instrumentación	63
V.1.4 Maniobra respiratoria.....	64
V.2 Pre-procesamiento de la información acústica multicanal	65
V.2.1 Calibración del arreglo de sensores acústicos	65
V.2.2 Filtrado digital del sonido pulmonar	65
V.2.3 Selección de segmentos exentos de crepitancias.....	65
V.3 Procesamiento de la información acústica multicanal	67
V.3.1 Técnicas de análisis lineal	67
V.3.2 Técnicas de análisis no lineal.	68
V.3.2.1 Entropía Muestreada.....	68
V.3.2.2 Entropía Espectral.....	68
V.3.2.4 Entropía Multiescala (Multiscale Entropy).....	69
V.4 Análisis estadístico	69
Referencias	70
CAPÍTULO VI.....	71
RESULTADOS	71
VI.1 Comparaciones generales	71

VI.2 Parámetros espectrales	71
VI.3 Entropía espectral	75
VI.4 Entropía muestreada	77
VI.5 Entropía multiescala	81
CAPÍTULO VII	93
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	93
VII.1 Parámetros en la frecuencia	94
VII.2 Entropía espectral	95
VII.3 Entropía muestreada	95
VII.4 Entropía multiescala	96
VII.5 Consideraciones finales	97
VII.6 Conclusión	98
Referencias	99
ANEXO	100

RESUMEN

Los sonidos respiratorios se han estudiado durante varias décadas debido a que se reconoce que contienen información del estado de las vías aéreas y del parénquima pulmonar. El análisis de los sonidos respiratorios se ha realizado mediante dos formas: (a) análisis cualitativo, con apoyo del estetoscopio, vía el oído entrenado del médico y (b) análisis cuantitativo mediante su tratamiento computarizado. Los sonidos respiratorios se clasifican en normales y adventicios y entre las neumopatías que originan la presencia de sonidos adventicios se encuentran las NID (neumopatía intersticial difusa). Las NID constituyen un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por la infiltración celular y no celular de las estructuras alveolo-intersticiales y suelen producir una fibrosis pulmonar difusa, destruyendo las unidades alveolo-capilares y alterando gravemente el intercambio gaseoso.

Es importante mencionar que en el campo de la investigación de los sonidos respiratorios, se asume que en las patologías respiratorias se agregan únicamente sonidos adventicios al sonido respiratorio de base, que se considera un sonido normal. Por esta razón, en el presente trabajo de tesis se estudió el sonido pulmonar de base con la finalidad de demostrar que también sufre modificaciones con la presencia de una neumopatía. En consecuencia, la hipótesis de la presente tesis es que el sonido respiratorio de base se ve afectado por la patología pulmonar y no se refleja únicamente por la presencia de estertores crepitantes.

Para evaluar los posibles cambios del sonido de base se realizó la comparación de información acústica de sujetos sanos, grupo de control y de sujetos enfermos seleccionando segmentos libres de estertores crepitantes. La comparación se efectuó con base en la caracterización de los registros acústicos mediante una de las técnicas lineales más utilizadas y técnicas de tipo no-lineal para medir la irregularidad y la complejidad en los sonidos pulmonares

En el estudio participaron 16 mujeres, 8 pacientes con neumopatía intersticial difusa y 8 mujeres clínicamente sanas, no fumadoras, cuya información fue utilizada como control. El análisis de tipo lineal y no-lineal se realizó en cuatro posiciones del tórax, PLC1, PRC1, PLC4 y PRC4, dos en las bases y dos en los ápices de ambos pulmones. Los registros acústicos se calibraron y se filtraron para atenuar el ruido proveniente de otros órganos

como el corazón o los músculos abdominales. Además, se seleccionaron segmentos de SPB con longitud $N=500$ muestras, con ayuda de un experto en sonidos respiratorios, equivalentes a 50 milisegundos, sin artefactos, crepitancias o algún otro sonido adventicio, tanto de la fase inspiratoria como espiratoria. De cada fase respiratoria se tomó un segmento de SPB, con un total de 4 a 6 segmentos seleccionados por cada sujeto. Para parametrizar la información acústica multicanal, se utilizó una técnica de tipo lineal, modelo autorregresivo (AR), para estimar la densidad de potencia espectral de los segmentos de SPB seleccionados. A partir del espectro de potencia se obtuvieron los siguientes parámetros espectrales: el pico de amplitud máxima (AM), la frecuencia de amplitud máxima (FAM) y las frecuencias percentilares F25, F50, F75 y F95 en el rango de frecuencias de 75 a 1,000 Hz.

Con el fin de estudiar la mayor cantidad de características posible de los SPB y realizar una mejor comparación entre sujetos sanos y enfermos se utilizaron diversas técnicas de análisis no lineal que estudian la regularidad o la complejidad de las señales. Las técnicas utilizadas fueron: entropía muestreada, entropía espectral y entropía multiescala. Las dos primeras técnicas abordan el concepto de regularidad de las señales, mientras que la última incluye el concepto de complejidad de las señales. Los resultados se sometieron a un análisis estadístico utilizando la prueba "t de Student" y considerando la existencia de diferencia estadística para valor de $p < 0.05$.

Los resultados obtenidos mediante la técnica de análisis lineal sugieren que la parametrización mediante frecuencias percentilares no es capaz de capturar eficientemente los cambios de información acústica del sonido de base en enfermedades de NID. Durante la fase espiratoria se encontraron diferencias significativas en varios parámetros y en varias localizaciones de los sensores, sin embargo, los SPB durante la espiración tuvieron una intensidad baja y por lo tanto, la relación señal a ruido fue también baja; situación que puede generar un sesgo en los resultados dado el tipo de estimador que se utiliza para el espectro de potencia.

Los resultados de la entropía espectral indican que en algunos de los sensores existe una mayor regularidad en las series de tiempo, sugiriendo que efectivamente los sujetos enfermos, desde el concepto de irregularidad, son más regulares que los sujetos sanos. El resultado anterior se confirmó mediante la entropía muestreada que fue menor en pacientes

con NID con relación a los sujetos sanos. El decremento de irregularidad en sujetos enfermos concuerda con las observaciones realizadas en otros campos de la biomédica.

Con la entropía multiescala se encontraron modificaciones en la complejidad del SPB de sujetos enfermos durante ambas fases respiratorias, para los sensores PLC1, PLC4 y PRC4. La curva de complejidad para los pacientes se encontró por debajo de la curva de complejidad de los sujetos sanos; conduciendo a la interpretación de que en las señales de los pacientes con NID existe pérdida de complejidad.

Los resultados de este trabajo de tesis demuestran que existen modificaciones del sonido pulmonar de base en enfermedad y que las técnicas de procesamiento del tipo no lineal son más robustas para discriminar las diferencias de información acústica. La técnica no lineal de entropía multiescala se mostró como una técnica de procesamiento que permite efectivamente comprobar la pérdida de complejidad y por lo tanto, discriminar entre sonido de base de un sujeto sano y enfermo.

Finalmente, los resultados del presente trabajo sugieren que en la práctica clínica es importante considerar la información del sonido de base y no únicamente la información de los sonidos adventicios.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

Los sonidos respiratorios se han estudiado durante varias décadas debido a que se reconoce que contienen información del estado de las vías aéreas y el parénquima pulmonar. Desde 1819, cuando Laënnec inventó el estetoscopio como un instrumento para mejorar la auscultación torácica, los sonidos se han considerado relevantes en la práctica clínica y el procedimiento de auscultación pulmonar se mantiene vigente hasta nuestros días. El análisis de los sonidos respiratorios se ha realizado mediante dos formas: (a) análisis cualitativo, con apoyo del estetoscopio, vía el oído entrenado del médico y (b) análisis cuantitativo mediante su tratamiento computarizado para la extracción de características con propósitos de investigación, clasificación y finalmente, de desarrollo de sistemas de apoyo al diagnóstico de enfermedades pulmonares. Un campo de estudio importante es la caracterización de los sonidos asociados con estados patológicos pulmonares. Es importante mencionar que en las patologías respiratorias se asume que únicamente se agregan sonidos al sonido respiratorio de base. En este capítulo se describirán los sonidos agregados así como su relación con diferentes enfermedades. En la práctica clínica los sonidos agregados son evidentes cuando la enfermedad se encuentra en etapas relativamente avanzadas. Una pregunta fundamental, motivo de la presente tesis, se relaciona con posibles cambios del sonido respiratorio de base producto de alteraciones en la estructura pulmonar asociadas a la enfermedad. Es decir, la enfermedad pulmonar no necesariamente debe asociarse con la presencia de sonidos agregados. En el presente trabajo, por medio de técnicas de procesamiento digital de señales, se intenta mostrar que es posible detectar cambios en la estadística de la señal de sonido respiratorio y asociarlos con estados pulmonares patológicos. En las siguientes secciones, se establece la nomenclatura utilizada en sonidos respiratorios y se describen las características temporales y de frecuencia de los principales sonidos agregados.

I.1 Sonidos respiratorios

Con el propósito de establecer la nomenclatura y el tipo de sonido que se analiza en la presente tesis, en la figura I.1 se muestra la clasificación de los sonidos respiratorios que propuso la sociedad respiratoria europea (ERS task force) dentro del proyecto Análisis Computarizado del Sonido Respiratorio (CORSA por sus siglas en inglés) [1]. En la clasificación propuesta, se indica que el término más amplio es el de sonidos respiratorios para referirse a los sonidos generados durante la respiración y registrados en boca, tráquea y tórax (ver Fig. I.1(a)). Los sonidos respiratorios incluyen a los sonidos ventilatorios, los sonidos adventicios, ronquidos, estornudos y los sonidos provenientes de los músculos respiratorios [1].

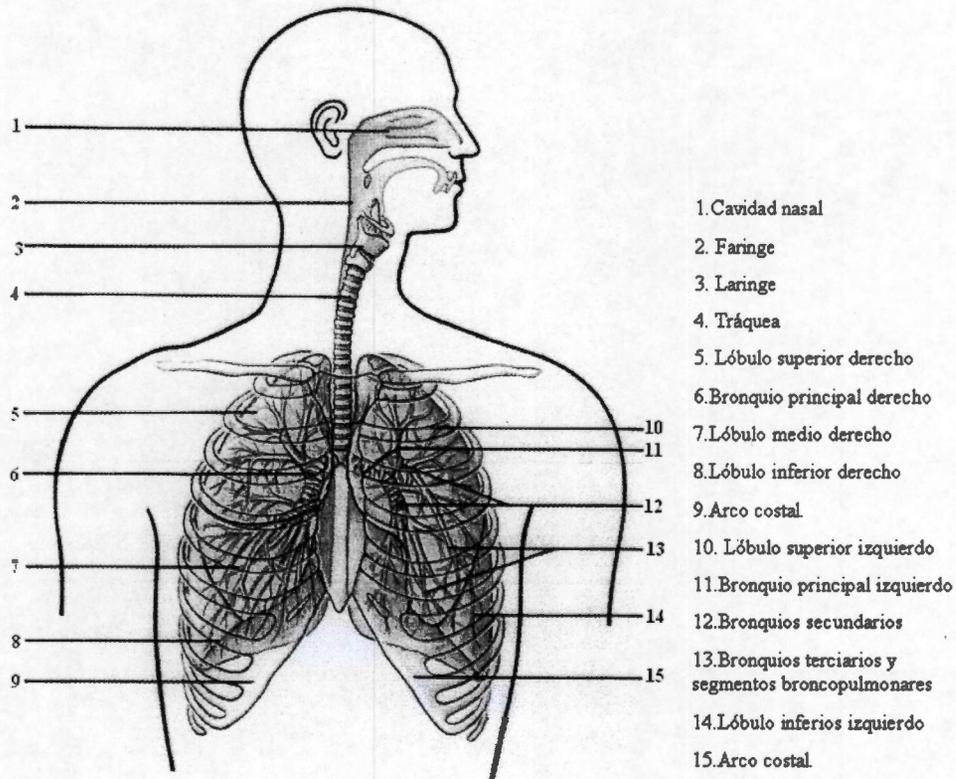


Fig. I.1(a). Sistema respiratorio (Tomado de [2]).

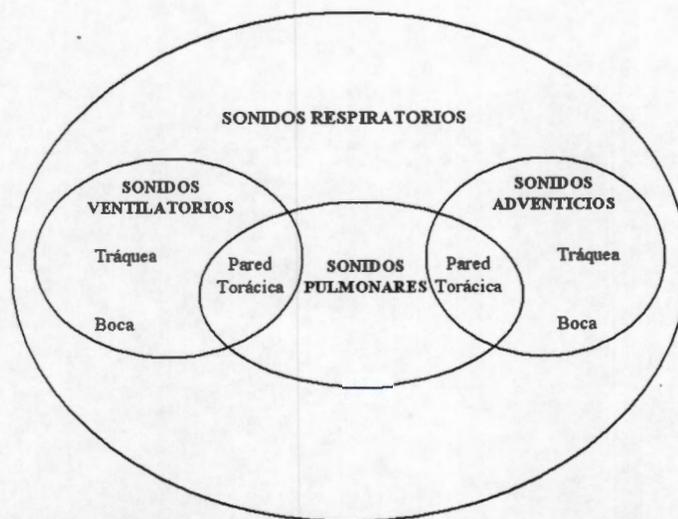


Fig. I.1(b). Relación entre los términos sonidos ventilatorios, adventicios y respiratorios [1].

I.2 Sonidos pulmonares normales

De acuerdo a la ERS, el sonido generado por un flujo de aire en una persona saludable, durante la respiración, en las vías aéreas, que no incluye sonidos adventicios y que se escucha sobre la superficie torácica, la tráquea o la boca, se denominan sonidos ventilatorios [3]. En estados patológicos pulmonares se generan sonidos que se agregan a los sonidos ventilatorios y que se conocen como sonidos adventicios.

A los sonidos escuchados exclusivamente sobre la pared torácica, sean estos ventilatorios y/o adventicios, se les denomina sonidos pulmonares. En la presente tesis se analizan los cambios del sonido pulmonar y se designa al sonido proveniente de una persona sana como sonido pulmonar normal.

El origen de los sonidos pulmonares no es completamente claro. Para que exista un sonido pulmonar es necesario que exista un flujo de aire; es decir, las diferencias de presión entre las estructuras dentro del tórax o los diferentes niveles de volumen pulmonar no pueden inducir sonidos en ausencia del flujo de aire [5]. Es por ello que se cree que estos sonidos son producidos por movimientos de aire dentro y fuera del pulmón durante la inspiración y espiración. Estos hechos sugieren que, probablemente, los sonidos pulmonares son producidos por fenómenos físicos como vibraciones de la pared del árbol

bronquial y del parénquima pulmonar [7]. Los sonidos pulmonares se transmiten a través del pulmón y la pared torácica y pueden ser captados sobre la superficie del tórax por un estetoscopio o por micrófonos sensibles [7]. Diferentes investigaciones indican que el componente inspiratorio del sonido pulmonar es generado principalmente dentro las vías aéreas lobares y segmentarias, mientras que el componente espiratorio proviene de posiciones más proximales al árbol bronquial principal [3]. En la figura I.2 se presenta un ejemplo del sonido pulmonar y la señal de flujo de aire correspondiente a 2 L/s durante un ciclo respiratorio completo (inspiración y espiración) proveniente de un sujeto sano. Obsérvese como la morfología del sonido pulmonar normal es de naturaleza estocástica incrementándose la intensidad del sonido con el flujo de aire; así también, se observa como la intensidad del sonido pulmonar es mayor para la fase inspiratoria que para la fase espiratoria.

Aún y cuando la magnitud de los sonidos pulmonares normales varía de persona a persona y se distribuye espacialmente en forma diferente sobre la superficie torácica, se ha demostrado que su magnitud depende del flujo de aire de acuerdo a una relación cuadrática [3, 8]. De acuerdo a Sovijarvi y colaboradores [5], el sonido pulmonar es menos intenso en el ápice pulmonar durante una inspiración que se realiza desde el volumen residual. Contrariamente, en la base pulmonar, el sonido es menos intenso al inicio de la inspiración y su intensidad se incrementa gradualmente alcanzando su máximo al 50% de la capacidad vital.

Recientemente, en el trabajo de A. Torres-Jiménez y Cols. utilizando el concepto de imagenología acústica pulmonar, se reportó la distribución espacial de la intensidad del sonido pulmonar normal en 12 sujetos sanos donde se establece que la menor intensidad de sonido pulmonar se encuentra en los ápices y la mayor en las bases, para diferentes flujos respiratorios. Así también los autores mostraron que existen asimetrías en la intensidad del sonido pulmonar entre los hemitórax derecho e izquierdo [6].

En diferentes investigaciones se ha observado que el espectro de potencia del sonido pulmonar normal tiene su mayor energía por debajo de los 100 Hz. Sin embargo, debido a la presencia de sonidos musculares y cardiacos que tienen su mayor energía en esa misma banda, no es adecuado el procesar los sonidos pulmonares por debajo de los 100 Hz [3].

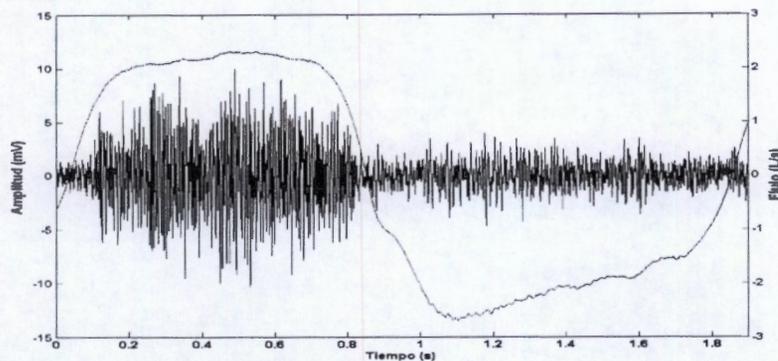


Fig. I.2. Sonido pulmonar de un sujeto sano.

En consecuencia, su análisis se realiza utilizando un pre-procesamiento que consiste de un filtrado pasa-altas con una frecuencia de corte de 75 Hz. Con relación a las frecuencias altas, a pesar de que a una frecuencia de 500 Hz la energía del sonido pulmonar es baja en el presente trabajo se considera un ancho de banda de 75 a 1000 Hz. La razón principal es que se ha demostrado que existe información del sonido pulmonar de base hasta los 1000 Hz y que es posible capturarla mediante micrófonos altamente sensibles [3]. El espectro en frecuencias del sonido pulmonar normal no contiene picos y por lo tanto, no es musical.

I.3 Sonidos pulmonares adventicios

Con relación a la clasificación de los sonidos respiratorios que se indica en la figura I.1, el término sonido adventicio se utiliza para referirse a los sonidos que se presentan en condiciones patológicas de las vías aéreas respiratorias, tales como el asma y la bronquitis crónica [5]. Los sonidos adventicios se clasifican en continuos y discontinuos. Para la presente tesis es importante establecer con detalle las características de los sonidos adventicios, dado que las señales pulmonares adquiridas de sujetos enfermos se segmentan manualmente evitando la presencia de este tipo de sonidos.

Según la American Thoracic Society (ATS), la definición de sonidos adventicios continuos se aplica a sonidos cuya duración es mayor a 250 ms [5]; ejemplo de este tipo de sonidos adventicios son las sibilancias y los ronquidos. Por otro lado, los sonidos

adventicios discontinuos, conocidos como crepitancias o estertores crepitantes, son sonidos pulmonares de carácter explosivo con una duración menor a 20 ms y contenido en frecuencia desde los 100 a los 2000 Hz. En particular, las crepitancias se han clasificado en finas y gruesas [5] con base a sus características temporales tales como el ancho de la deflexión inicial (IDW), la duración de dos ciclos (2CD) [9] y el ancho de la deflexión total (TDW) [10]. En la figura I.3 se presenta la morfología de los dos tipos de crepitancias, simuladas con base en el modelo matemático de Kiyokawa [11]. Si se observa la escala de tiempo, podrá notarse que tanto la crepitancia fina como la gruesa presentan intensidad relevante dentro de los primeros 8 ms y, en consecuencia, son sonidos de muy corta duración.

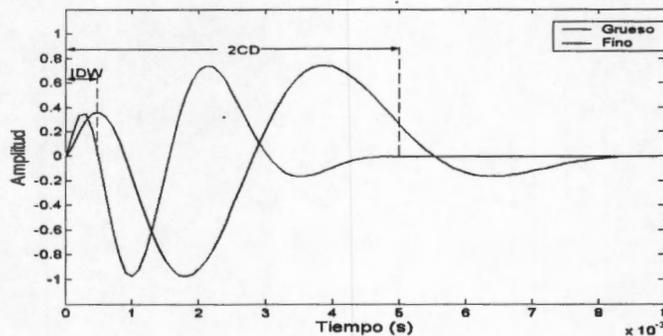


Fig. I.3. Crepitancias: en azul, crepitancia gruesa, en rojo, crepitancia fina. Su clasificación se debe a sus características temporales.

Con relación al origen de las crepitancias, se asume que se generan a partir de la energía acústica inherente a la presión de ecualización o por un cambio en la tensión elástica después de una apertura súbita de vías aéreas anormalmente cerradas [5]. Es generalmente aceptado que las crepitancias ocurren en enfermedades cardiorespiratorias y en consecuencia, son importantes dado su impacto en el diagnóstico clínico [3]. En la figura I.4 se muestra un ciclo respiratorio completo (inspiración y espiración) del sonido pulmonar a un flujo de aire de 1 L/s, proveniente de un sujeto enfermo. Nótese como, en comparación con el sonido de la figura I.2, el sonido adquirido contiene espigas (crepitancias señaladas por flechas) tanto en la fase inspiratoria como espiratoria.

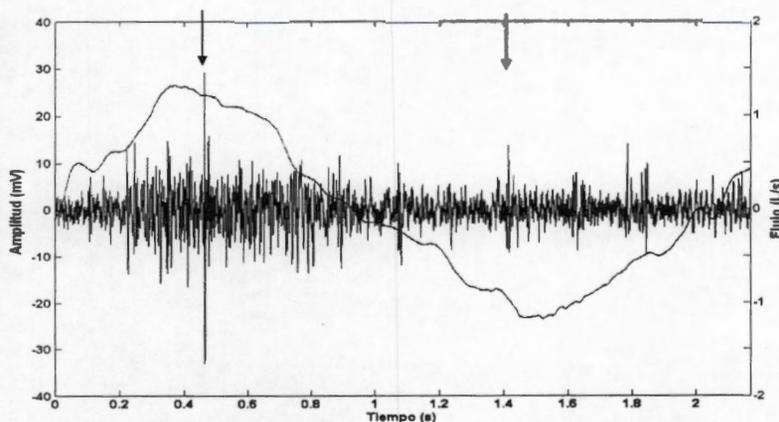


Fig. I.4. Sonido pulmonar de un sujeto enfermo. Es de importancia notar las "espigas" que en la señal, las cuales corresponden a estertores crepitantes.

En diferentes investigaciones se ha reportado que los estertores crepitantes aparecen en la segunda mitad de la fase inspiratoria y su amplitud depende de la vía aérea que lo genera. En el ejemplo de la figura I.4, algunas crepitancias presentan una magnitud importante en comparación con el sonido pulmonar de base y pueden observarse a simple vista. Sin embargo, en muchas ocasiones la magnitud es baja y complica su detección.

Otros de los sonidos anormales de importancia clínica son las sibilancias que corresponden a sonidos adventicios continuos de carácter musical. Su duración se encuentra entre 80 y 100 ms mientras que su rango en frecuencia se extiende hasta 1 kHz [3]. Los mecanismos fisiopatológicos que generan las sibilancias no son completamente claros [3]. Sin embargo, se ha propuesto que las sibilancias son producidas por el movimiento de las secreciones en vías aéreas, pero es más probable que el origen sea la vibración de las paredes de las vías aéreas. De acuerdo al modelo de Gavriely y Cols. las oscilaciones se inician cuando la velocidad del flujo de aire alcanza un valor crítico [12]. El modelo muestra que las sibilancias siempre van acompañadas por una limitación en el flujo, pero no se cumple la situación inversa. La figura I.5 corresponde a un ejemplo de una sibilancia real con 45 ms de duración, la cual fue segmentada de un registro de un paciente con enfermedad pulmonar. Obsérvese las diferencias entre la morfología de la sibilancia y la morfología del sonido pulmonar normal y del estertor crepitante. La sibilancia se asemeja a una señal senoidal de una frecuencia fija y, en ocasiones como la mostrada, con una

modulación en amplitud. Las sibilancias pueden ser escuchadas en varias enfermedades y se consideran signos clínicos comunes en pacientes con enfermedades que obstruyen las vías aéreas y durante episodios graves de asma [5].

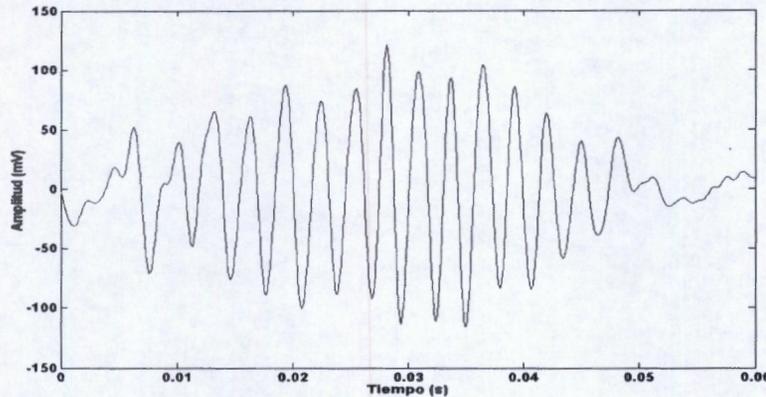


Fig. I.5. Ejemplo de una sibilancia.

Eventualmente, en pacientes con neumopatías intersticiales pueden presentarse sonidos musicales inspiratorios cortos después de las crepitancias, los cuales son llamados quejidos. Se asume que los quejidos rara vez exceden los 400 ms de duración y que se originan de la oscilación de vías aéreas pequeñas después de una apertura súbita. Su presencia parece depender de la presión transpulmonar al igual que en las crepitancias [5].

Por último, los estridores son sibilancias muy intensas, las cuáles son la consecuencia de una obstrucción morfológica o dinámica en la laringe o tráquea. Estos sonidos pueden escucharse cerca del paciente sin tener que utilizar un estetoscopio [5].

1.4 Neumopatías intersticiales difusas

Considerando que el trabajo de tesis se limita a analizar el *sonido pulmonar de base* en la enfermedad pulmonar referida como Neumopatías Intersticiales Difusas (NID), a continuación se mencionan sus aspectos importantes. Entre las neumopatías que originan la presencia de sonidos adventicios se encuentran las NID. Las enfermedades pulmonares intersticiales o neumopatías intersticiales difusas constituyen un grupo heterogéneo de procesos caracterizados por la infiltración celular y no celular de las estructuras alveolo-

intersticiales [13]. Estas enfermedades tienen en común rasgos fisiopatológicos, clínicos y radiológicos y pueden presentar un curso agudo, subagudo o crónico. Si no se erradican, espontáneamente o tras el oportuno tratamiento, suelen conducir a una fibrosis pulmonar difusa, destruyendo las unidades alveolo-capilares y alterando gravemente el intercambio gaseoso [13].

Los términos “enfermedad pulmonar intersticial” o “neumopatía intersticial”, si bien se han utilizado ampliamente por numerosos autores, son erróneos. En realidad, estas enfermedades no están limitadas al intersticio pulmonar, habitualmente afectan también a los espacios alveolares, los bronquiolos terminales, el tejido conjuntivo peribronquial, los vasos pulmonares y en ocasiones, el espacio pleural [13,14]. De hecho, algunas de las enfermedades catalogadas como intersticiales son procesos principalmente intra-alveolares, con escaso o casi nulo componente intersticial [13].

La patogenia de las NID es un proceso integrado por dos componentes básicos: uno inflamatorio, de alveolitis, y otro dinámico, de reparación y fibrosis. Aunque en general se considera que la alveolitis acontece primero y la fibrosis después, lo cierto es que ambos fenómenos suelen ocurrir simultáneamente, si bien no de manera uniforme. Es decir, es habitual que coexistan zonas de pulmón normal con áreas de inflamación activa y zonas de fibrosis sin evidencia de inflamación [13]. Los eventos iniciales en la patogénesis de la fibrosis intersticial son difíciles de analizar, debido a que son enfermedades crónicas de comienzo insidioso y se diagnostican en etapas avanzadas [13]. Dependiendo del agente agresor, la magnitud del daño y el comportamiento de los mecanismos de defensa, la célula del parénquima pulmonar puede ser estimulada o dañada, originando necrosis del endotelio o epitelio y/o estimulación exagerada de las células inflamatorias o inmunocompetentes.

La alveolitis en las NID se caracteriza por la acumulación de células inflamatorias e inmunofectoras en las paredes alveolares y los espacios aéreos. Esta acumulación se inicia como respuesta a una lesión tisular ocasionada por agentes que en ocasiones son conocidos (radiación, polvo orgánicos o inorgánicos, citostáticos), pero que en otras se desconocen [13]. Cuando se produce un desequilibrio entre la alveolitis y los mecanismos de reparación y restauración tisular, el proceso puede progresar hacia una fibrosis pulmonar difusa [13]. El proceso de fibrosis se manifiesta tanto con fibrosis intra-alveolar como intersticial para

luego evolucionar a un patrón de total remodelación que lleva al pulmón al estadio final de panalización [13].

El diagnóstico de los pacientes con NID comienza con una historia clínica cuidadosa seguido por un examen físico, radiografías de tórax y pruebas de función pulmonar [3]. La historia clínica debe incluir la naturaleza de los primeros síntomas (usualmente dificultad respiratoria o tos), su progresión, dirección clínica y, particularmente, la presencia de otras enfermedades. Es esencial un registro de exposiciones ambientales, tabaquismo, uso de drogas así como exposiciones ocupacionales detalladas con fecha, duración o tipo de exposición. También es de relevancia una historia de enfermedades previas y su tratamiento, así como antecedentes familiares de enfermedades pulmonares [13]. Durante el examen físico la presencia de sonidos adventicios provee una pista útil de la presencia de NID. Se ha demostrado que en la NID los estertores crepitantes ocurren en la segunda mitad de la fase inspiratoria.

Referencias

- [1] A. R. A. Sovijärvi, F. Dalmaso, J. Vanderschoot, L. P. Malmberg, G. Righini, S. A. T. Stoneman, "Definition of terms for applications of respiratory sounds", *Eur. Resp. Rev.* Vol. 10, pp. 597-610, 2000.
- [2] C. Yokochi, J. W. Rohen, E. L. Weinreb, "Atlas fotográfico de anatomía del cuerpo humano", 3ra. Edición, McGraw-Hill Interamericana, México 1991.
- [3] H. Pasterkamp, S. S. Kraman, G. R. Wodicka, "Respiratory Sounds: Advances Beyond the Stethoscope", *Am. J. Respir Crit, Care Med.* Vol. 156, pp. 974-987, 1997.
- [4] S. Charleston-Villalobos, S. Cortés-Rubiano, R. González-Camarena, G. Chi-Lem, T. Aljama-Corrales, "Respiratory acoustic thoracic imaging (RATHI): assesing deterministic interpolation techniques", *Med. Biol. Eng. Comput.* Vol. 42, pp. 618-626, 2004
- [5] A. R. Sovijärvi, L. P. Malmberg, G. Charbonneau, J. Vanderschoot, F. Dalmaso, C. Sacco, M. Rossi, J. E. Earis, "Characteristics of breath sound and adventitious respiratory sounds", *Eur. Resp. Rev.* Vol. 10, pp. 591-596, 2000.
- [6] A. Torres-Jiménez, S. Charleston-Villalobos, R. González-Camarena, G. Chi-Lem, T. Aljama-Corrales, "Asymmetry in lung sound intensities detected by respiratory acoustic thoracic imaging (RATHI) and clinical pulmonary auscultation", *Proc. 30th Annual International Conference of The IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 4797-4800, Vancouver, Canada.
- [7] Y. Ploysongsang, V. K. Iyer, P. A. Ramamoorthy, "Reproducibility of the Vesicular Breath Sounds in Normal Subjects", *Resp.*, No. 58, pp. 158-162, 1991.
- [8] S. Kraman, "Vesicular (normal) lung sounds: How are they, made, Where do they come from, and What do they mean?", *Seminars in Respiratory Medicine*, vol. 6, no. 3, pp. 183-191, 1985.
- [9] A. Cohen, "Signal processing methods for upper airway and pulmonary dysfunction diagnosis," *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, vol. 9, pp. 72-75, 1990.
- [10] J. Hoevers and R. G. Loudon, "Measuring crackles," *Chest*, vol. 98, pp. 1240-1243, 1990.
- [11] H. Kiyokawa, M. Greenberg, K. Shirota, and H. Pasterkamp, "Auditory detection of simulated crackles in breath sounds," *Chest*, vol. 119, pp. 1886-1892, 2001.
- [12] N. Gavriely, Y. Palti, G. Alroy, J. Grotberg, "Measurement and theory of wheezing breath sounds," *J. Appl. Physiol.*, vol. 57, no. 2, pp. 481-492, 1984.
- [13] J. Giannattasio, A. Miranda, L. Zabala, "Neumonías Difusas Intersticio Alveolares", *Rev. Cubana Med.* 40(2), pp.135-44, 2001.
- [14] American Thoracic Society (2002) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS Board of Directors, June 2001 and by The ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 277-304.

CAPITULO II

II.1 Planteamiento del problema

Dentro del campo de los sonidos respiratorios se ha considerado que los sonidos adventicios son sonidos anormales que se suman al sonido ventilatorio normal; es decir, que la anormalidad respiratoria se manifiesta por la presencia de sonidos adventicios agregados al sonido ventilatorio de base. Por esa razón, tanto en la práctica médica, a través de la auscultación clínica, como a nivel de investigación se ha dado mayor énfasis al análisis de los sonidos adventicios [1]. Hay que mencionar que la contribución de los sonidos adventicios en el diagnóstico médico así como en la generación de sistemas automáticos de reconocimiento de enfermedades pulmonares ha sido importante. Recientemente, Dorantes-Méndez y Cols. utilizando la información acústica adquirida por un arreglo de sensores de 5x5, propusieron el concepto de imagenología de sonidos adventicios discontinuos con base en la detección del número de crepitancias a través de diferentes técnicas de procesamiento. Los autores demuestran, utilizando simulaciones e información acústica de pacientes con NID, que la imagen generada proporciona información de la distribución espacial y la relevancia de los sonidos adventicios discontinuos. Es decir, utilizando a las crepitancias se intenta generar una herramienta de diagnóstico que indique la gravedad del padecimiento de una forma no invasiva [2].

Sin embargo, en muchas patologías respiratorias las características de las estructuras pulmonares se ven afectadas en su forma física; ante la presencia de tales alteraciones, los diferentes subsistemas fisiológicos relacionados con la respiración y ventilación pulmonar modifiquen su interacción para tratar de responder a los cambios asociados a la enfermedad, lo que llevaría a pensar que el sonido ventilatorio de base también se ve afectado por la patología. Algunos investigadores han sugerido que los sonidos pulmonares pueden contener información sobre el progreso de una determinada patología pulmonar, incluso antes de que hagan su aparición los sonidos adventicios [3,4]. De hecho, en enfermedades obstructivas han sido reportadas características acústicas alteradas de los sonidos pulmonares antes de que las sibilancias sean evidentes [5,6]. En el caso de enfermedades restrictivas, particularmente en sujetos con fibrosis pulmonar, no existen

estudios que exploren los sonidos pulmonares de base (SPB); es decir, los sonidos ventilatorios en ausencia de crepitancias. Los trabajos de investigación, por ejemplo estudios sobre análisis espectral de los sonidos pulmonares, se han realizado incluyendo a los sonidos adventicios.

Martínez y Cols. evaluaron la capacidad de un esquema de clasificación de los sonidos pulmonares, usando registros multicanales para distinguir entre sonidos normales y anormales en neumopatía intersticial difusa (NID) [7]. Los autores encontraron que, incluso cuando los sonidos pulmonares en áreas amplias del tórax estaban libres de crepitancias, el esquema de clasificación mostró un desempeño aceptable (~92%) para detectar sujetos sanos y enfermos. Por lo tanto, surge el cuestionamiento de que el sonido pulmonar de base por sí mismo puede contener información para separar los sonidos provenientes de sujetos sanos de aquellos provenientes de sujetos con NID. El hecho anterior, a pesar de que puede ser de suma importancia en el análisis de los sonidos respiratorios, no se ha investigado y, en consecuencia, no existen trabajos que traten específicamente los posibles cambios del sonido respiratorio de base debido a la presencia de patologías pulmonares de tipo restrictivo.

II.2 Hipótesis

El sonido pulmonar de base en sujetos con neumopatía intersticial difusa se ve afectado por la patología pulmonar y en consecuencia, el estado pulmonar de un sujeto se refleja tanto por la presencia de crepitancias como por un sonido pulmonar de base alterado aún en ausencia de crepitancias.

II.3 Objetivo

Determinar diferencias acústicas entre sujetos sanos y sujetos con Neumopatía Intersticial Difusa mediante el análisis lineal y no-lineal del sonido pulmonar de base, evitando información acústica de estertores crepitantes finos y gruesos.

Referencias

- [1] P.E. Bettencourt, E.A. del Bono, D. Spiegelman, E. Hertzmark, R.L.H. Murphy Jr. "Clinical utility of chest auscultation in common pulmonary diseases", *Am. J. Respir Crit, Care Med.* Vol. 150, pp. 1291-1297, 1994.
- [2] G. Dorantes-Méndez, S. Charleston-Villalobos, R. González-Camarena, G. Chi-Lem, T. Aljama-Corrales, "Imaging of simulated crackle sounds distribution on the chest," *Proc. 30th Annual International Conference of The IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp.4801-04, Vancouver, Canada.
- [3] R. B. Urquhart, J. McGhee, J. E. S. MacLeod, S. W. Banham, F. Moran; "The Diagnostic Value of Pulmonary Sounds: A Preliminary Study by Computer-Aided Analysis", *Comput. Biol. Med.* Vol. 11 No. 3, pp. 129-139, 1981.
- [4] Y. Ploysongsang, R.P. Michel, A. Rossi, L. Zocchi, J. Milic-Emili, N.C. Staub, "Early detection of pulmonary congestion and edema in dogs by using lung sounds", *J. Appl. Physiol.* Vol. 66, pp. 2061-2070, 1989.
- [5] L.P. Malmberg, A.R.A. Sovijärvi, E. Paajanen, P. Piirilä, T. Haahtela, T. Katila, "Changes in frequency spectra of breath sounds during histamine challenge test in adult asthmatics and healthy control subjects", *Chest* 1994, Vol. 104, pp. 122-131, 1994.
- [6] H.J. Schreur, J. Vanderschoot, A.H. Zwinderman, J.H. Dijkman, P.J. Sterk, "Abnormal lung sounds in patients with asthma during episodes with normal lung function", *Chest*, Vol. 106, pp. 91-99, 1994.
- [7] Martinez-Hernandez, H.G., Aljama-Corrales, C.T., Gonzalez-Camarena, R., Charleston-Villalobos V.S., Chi-Lem, G., "Computerized classification of normal and abnormal lung sounds by multivariate linear autoregressive model", *Proc. 27th Annual International Conference-IEEE/EMBS*, pp. 1464-1467, Shanghai, China 2005.

CAPITULO III

ANTECEDENTES

El estudio de los sonidos pulmonares se ha realizado desde diferentes escenarios, y con el paso del tiempo han permanecido como una de las informaciones importantes que el médico especialista utiliza para evaluar la condición de salud de un sujeto. En el campo de la medicina, la utilidad clínica que tiene el método de *auscultación* del tórax es hoy por hoy incuestionable. El método tiene su origen en la práctica médica ejercida por Hipócrates (460-379 a.c.), pero su fundamento científico se da a partir de 1819, cuando René Teófilo Jacinto Laënnec inventa y utiliza el estetoscopio (del griego *stêthos* -pecho y *skopeo* -observar, ver) [1]. Después de varias décadas de realizar un tratamiento “formal” de los sonidos respiratorios, continúa el interés por analizarlos y una importante cantidad de investigaciones se han enfocado a tratar de establecer los mecanismos subyacentes en su generación, el tipo de sonido asociado con una patología y su utilidad para generar sistemas automáticos de reconocimientos de patrones, por mencionar algunas de las líneas de investigación de interés.

Actualmente la auscultación representa un método básicos de exploración física del paciente y en el campo de la medicina, en especial en la neumología, se toman decisiones diagnósticas basadas en gran medida en el uso del estetoscopio para identificar características acústicas de los sonidos corporales, entre ellos los sonidos respiratorios [2]. Desde que Laënnec inventó el estetoscopio, los instrumentos *facilitadores* de la auscultación han evolucionado desde un simple cilindro o tubo de madera hasta sistemas con base en micrófonos subminiatura, por lo que actualmente se habla de la *auscultación electrónica*. La auscultación electrónica ha evolucionado hacia formas de adquisición digital y hacia nuevas formas de análisis, interpretación e incluso de representación de los sonidos respiratorios, de manera que se ha llegado a la *imagenología acústica del tórax*, gracias tanto a los avances tecnológicos como a la comprensión física del sonido y su asociación con estructuras corporales normales y anormales.

La auscultación electrónica conlleva al menos cuatro ideas que se presume tienen ventajas prácticas sobre la auscultación clínica convencional del sonido respiratorio; primero, lograr una valoración más cuantitativa y precisa, segundo, reducir la subjetividad propia de la

auscultación con el oído, tercero, permitir la representación visual del sonido y, cuarto, aumentar el potencial diagnóstico al obtener información no accesible de manera directa con el sentido de la audición.

Sin embargo, y no obstante los avances tecnológicos, aún en nuestros días existen limitaciones para determinar las características físicas de las estructuras involucradas en la transmisión hasta la superficie corporal donde se ausculta. Un aspecto fundamental y poco estudiado en los sonidos pulmonares es el relacionado con el siguiente escenario

Ante un proceso fisiopatológico, en el que se generan sonidos agregados, los sonidos pulmonares adquiridos en la superficie torácica se modifican únicamente en la ventana temporal donde existe el sonido agregado o el sonido pulmonar de base presenta modificaciones asociadas y por lo tanto representativas del daño pulmonar.

Evidentemente que el mostrar que el sonido pulmonar de base se modifica representa un avance importante en entender parcialmente los mecanismos subyacentes en la actividad respiratoria de un sujeto. Además, de cumplirse lo anterior la información del sonido pulmonar de base se podría utilizar, por ejemplo, para propósitos de diagnóstico temprano. Otro aspecto fundamental; sin embargo, fuera de los alcances de la presente tesis, es el establecer cómo el sonido agregado se inserta en el sonido pulmonar de base, es decir, se inserta mediante el modelo lineal más simple (suma de información) o se inserta mediante un proceso más complejo (modelo no-lineal).

El propósito de este capítulo es describir en forma general el análisis, desde el punto de vista de procesamiento digital de señales, que se ha efectuado a los sonidos pulmonares y que se relacionan con las técnicas de procesamiento utilizadas en este trabajo, y además citar y comentar los escasos pero importantes intentos de investigación que abordan posibles cambios del sonido pulmonar de base en asociación con la enfermedad pulmonar.

Aceptando que la era de la auscultación electrónica y el procesamiento digital de señales respiratorias es incipiente y que, en consecuencia, el camino por recorrer es aún largo, esto no impide reconocer que existen varios esfuerzos que sitúan a los sonidos respiratorios más allá de su asociación con el proceso de auscultación. A continuación, se menciona el estado del arte en cuanto a la adquisición de los sonidos respiratorios y los

antecedentes relacionados con el análisis frecuentemente utilizado y que impacta a la presente tesis. Al final del capítulo se abordan las investigaciones que de alguna u otra forma soportan el hecho de posibles cambios en el sonido pulmonar de base ante la presencia de patologías pulmonares.

III.1 Adquisición de sonidos pulmonares

En el caso particular de los sonidos respiratorios, diferentes grupos de investigación han fomentado el uso de la adquisición multicanal de sonidos respiratorios. El registro, en un punto específico del tórax, se realiza mediante la versión electrónica del estetoscopio que se implementa con base en un micrófono sub-miniatura. En particular, el grupo de investigación de “Imagenología Acústica” de la UAMI, lugar donde se realizó la presente investigación, utiliza micrófonos sub-miniatura acoplados al interior de una campana de *nylamid*, que poseen una respuesta en frecuencia plana en el rango de 30-3000 Hz [3]. Un aspecto importante en la adquisición de la información relacionada con un fenómeno fisiológico es el definir el área sobre el cuerpo humano donde se requiere efectuar el registro. Para el caso de los sonidos respiratorios el grupo de investigación de la UAMI ha propuesto realizar registros multicanales mediante 25 estetoscopios electrónicos distribuidos sobre la pared posterior del tórax humano, que permiten obtener simultáneamente la actividad acústica desde las bases hasta los ápices pulmonares; es decir, es posible contar con información respiratoria espacio-temporal [3]. Es importante mencionar que los grupos de investigación al reportar sus hallazgos incluyen la información del valor de flujo y en consecuencia la adquisición multicanal debe incluir la señal de flujo.

Generalmente, cuando se efectúa la adquisición de información fisiológica, además de capturar la información que se relaciona con el fenómeno que se quiere analizar se adquiere información de otras fuentes.

En el caso del análisis de los sonidos pulmonares una fuente de interferencia y que es difícil de minimizar su influencia es el corazón; los sonidos cardiacos se generan en un ancho de banda que se traslapa con la región inferior del contenido en frecuencias de los sonidos pulmonares [4]. En consecuencia, la mayoría de los grupos de investigación, incluyendo al grupo de la UAMI, utilizan un pre-procesamiento de las señales que consiste en aplicar un

filtro determinista RIF pasa-banda con frecuencia de corte inferior de 75 Hz y dependiendo de la aplicación, una frecuencia superior de 2000 Hz.

III.2 Análisis de la información acústica

Un antecedente importante para la presente tesis, es el intento en la caracterización de los sonidos adventicios presentes en señales pulmonares adquiridas en sujetos enfermos mediante su expansión en el tiempo discreto. Murphy y Cols. en 1977 propusieron el “Análisis de Forma de Onda Extendida en el Tiempo”, o “Time Expanded Waveform Analysis (TEWA), y con base en la expansión se establecieron parámetros que permiten identificar y definir el tipo de sonido adventicio denominado crepitante [5].

Uno de los parámetros es el ancho de la deflexión inicial (IDW), otro es la duración de 2 ciclos (2CD) y finalmente, el ancho de la máxima deflexión (LDW).

En la figura III.1.a se presenta una señal acústica que incluye crepitancias mientras que en la figura III.1.b se muestra la expansión en tiempo. Como puede observarse, el parámetro IDW es de 2.5 milisegundos, mientras que el parámetro 2CD es de 6.25 milisegundos. Con base en los valores anteriores y de acuerdo con la clasificación de sonidos adventicios

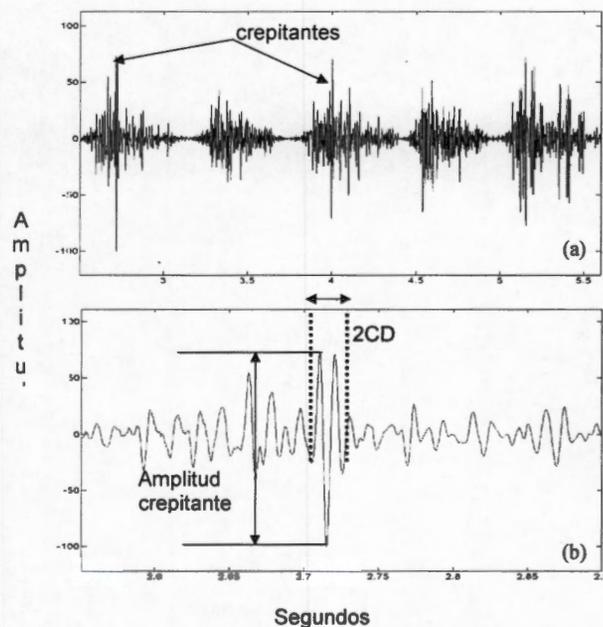


Figura III.1.- (a) Señal de sonido respiratorio de un sujeto enfermo, (b) expansión en tiempo de la señal respiratoria.

establecida en [5], diversos grupos de investigación han intentado discriminar información acústica de sujetos sanos y enfermos. La *parametrización* de sonidos adventicios vía TEWA depende fuertemente de la identificación de los segmentos de la señal donde ocurre el evento. Sin embargo, la posición espacial del micrófono influye en la distorsión que el sonido pulmonar de base pueda provocar en la morfología del estertor crepitante [6]. Además, no es posible aplicar TEWA si dos estertores crepitantes se encuentran temporalmente cercanos o se traslapan y en consecuencia, para propósitos de clasificación automática de los crepitantes es necesario utilizar otras formas de parametrizar la información acústica. Sin embargo, en la presente tesis se ocupa TEWA en combinación con la experiencia de un neumólogo para identificar estertores crepitantes y evitar su inclusión en el análisis propuesto.

Una de las técnicas de procesamiento que más se han utilizado en el análisis de los sonidos pulmonares es el Espectro de Potencia [7]. Una de las ideas atractivas en sonidos pulmonares es su clasificación automática, en consecuencia se han establecido *Parámetros en la Frecuencia* de los sonidos pulmonares. Con relación al análisis de los sonidos respiratorios, a partir del espectro de potencia se ha obtenido información del contenido espectral de señales adquiridas en diversas zonas pulmonares para propósitos de clasificación que han permitido responder a preguntas como: ¿es un sonido traqueal o un sonido pulmonar?, ¿es un sonido respiratorio proveniente de un sujeto sano o enfermo?, etc. A partir del espectro de potencia es posible extraer información de los sonidos respiratorios, mediante la selección de ciertas frecuencias denominadas frecuencias percentilares [8]; procedimiento que se conoce como *parametrizar* la información. El procedimiento es como sigue: se obtiene el área total bajo la curva del espectro de potencia y se ubican las frecuencias a las cuales se obtiene un cierto porcentaje del área total del espectro. Por ejemplo, f_{25} es la frecuencia a la que se obtiene el 25 % del área total del espectro de potencia.

En la figura III.2 se muestran las frecuencias percentilares que se han utilizado para formar un vector de parámetros que permita distinguir diferentes tipos de sonidos respiratorios a través de un proceso de clasificación.

Otra técnica que se ha utilizado ampliamente en la parametrización del sonido pulmonar es el modelo autorregresivo (AR) [9]. En general, el objetivo del modelado paramétrico de

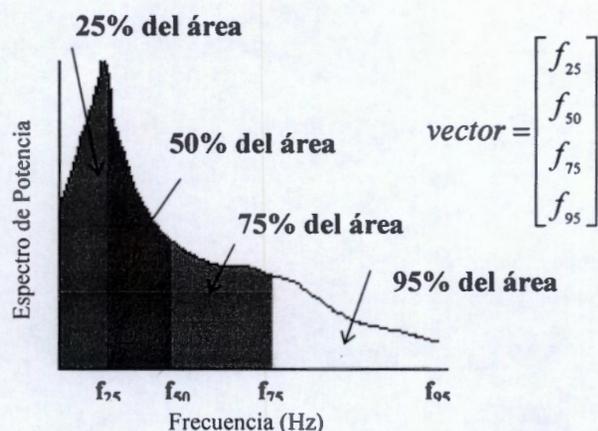


Figura III.2. Parametrización del espectro de potencia (EP) de los sonidos respiratorios mediante frecuencias percentilares.

una señal generada por un fenómeno fisiológico es representar su estadística mediante un conjunto de coeficientes. Por ejemplo, en el caso del reconocimiento automático de voz, la señal se segmenta en ventanas de tiempo de corta duración y cada segmento se representa mediante 16 parámetros. Los parámetros obtenidos se pueden utilizar para propósitos de clasificación automática de los diferentes fonemas que constituyen la señal de voz. Es decir, en lugar de analizar a la señal de voz en su dominio original se analiza en un dominio generado por los coeficientes del modelo. Para el caso de los sonidos respiratorios con el propósito de clasificar sonidos pulmonares normales y anormales, por ejemplo en el grupo de investigación de la UAMI, se determinan 6 frecuencias percentilares [9]. Con las frecuencias percentilares se construye un vector de características, que se considera como la entrada a un sistema que permite efectuar tareas de clasificación de los sonidos respiratorios.

En el reconocimiento automático de patrones de señales fisiológicas estocásticas una alternativa es conformar el vector de características directamente con los coeficientes del modelo AR [9,10]. En el caso específico de los sonidos respiratorios existen varios trabajos relacionados con la clasificación automática de sonidos pulmonares [9, 11,12].

En particular, se ha realizado la clasificación automática de la información acústica de sujetos sanos y de sujetos con neumopatía intersticial difusa mediante la parametrización de la fase inspiratoria de la señal respiratoria [9]. En este caso, con el propósito de asumir estacionariedad del proceso, cada una de las fases inspiratorias se dividió en 30 ventanas

temporales y cada ventana temporal se parametrizó mediante un modelo AR con 6 coeficientes. Existen otras formas de parametrizar la información de los sonidos respiratorios sin embargo, la idea es la misma, representar la información del fenómeno fisiológico en un conjunto de parámetros [9].

En el *Reconocimiento de Patrones de Sonidos Respiratorios* es importante definir el sistema de clasificación. En el procesamiento de señales fisiológicas, una de las formas de obtener el *sistema de clasificación* es mediante *redes neuronales artificiales* (RNA). En términos generales, una red neuronal es un procesador de información distribuido en forma paralela. Una RNA involucra numerosos elementos de procesamiento de información llamados *neuronas artificiales*. Las neuronas se utilizan para simular el funcionamiento de una neurona biológica y se interconectan para formar la red neuronal artificial. Las neuronas procesan la información a la entrada de la red, vector de características, o información local. La mayoría de las RNA poseen algún tipo de *regla de entrenamiento* mediante la cual se pondera la conexión entre neuronas; las conexiones interneuronales conocidas como *pesos sinápticos* se utilizan para almacenar “*conocimiento*”. Es decir, la RNA *aprende* de ejemplos y exhibe cierta capacidad para *generalizar* la información proporcionada por los datos de entrenamiento. Para el caso de la clasificación del sonido respiratorio (sano o enfermo) ejemplos de trabajos de investigación se puede encontrar en [9, 11]. En el caso de la clasificación de Neumoptías Intersticiales Difusas se utilizó una RNA supervisada con una topología que se constituyó de la forma siguiente: 100 nodos de entrada, 20 neuronas en la primera capa oculta, 10 neuronas en la segunda capa oculta y una neurona en la capa de salida.

En los párrafos anteriores se ha mencionado las técnicas de procesamiento digital de señales que más se han utilizado en el análisis de los sonidos pulmonares. Sin embargo, principalmente a partir de la década de los 90s, el análisis de señales fisiológicas ha agregado el análisis mediante técnicas del tipo no-lineal.

El caso de los sonidos respiratorios no es la excepción, y por ejemplo Hadjileontiadis y Cols. aplicaron el concepto de fractalidad para estimar el número de crepitancias presentes en un registro de sonido pulmonar [13]. Los resultados muestran que es posible efectuar la estimación; sin embargo, los registros utilizados en su publicación muestran crepitancias de

una amplitud considerablemente mayor a la amplitud máxima del sonido de base pulmonar, ver figura III.3.

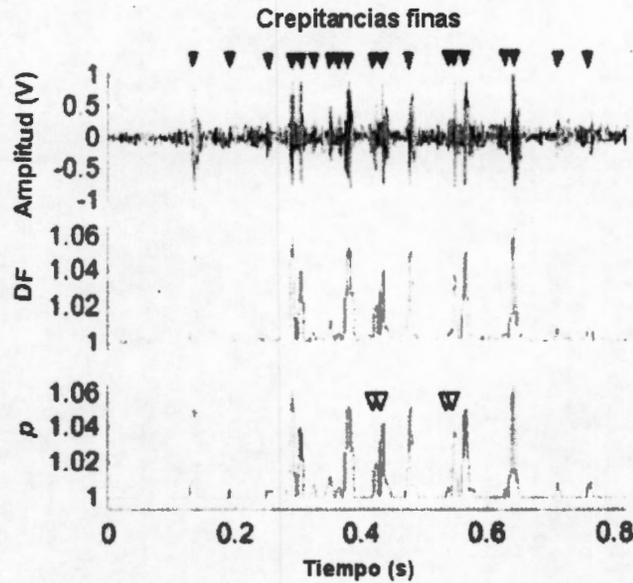


Figura III.3. Detección de estertores crepitantes vía la dimensión fractal [13]. (a) Sonidos pulmonares adquiridos con estertores crepitantes señalados por flechas, (b) dimensión fractal y (c) denoising de la DF en (b).

Por otra parte, en el campo del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se están aplicando conceptos tales como la irregularidad y complejidad de una señal. En esta tesis para enfrentar el reto de analizar posibles cambios en el sonido pulmonar de base se utilizan técnicas lineales clásicas (frecuencias percentilares) y técnicas no-lineales que involucran los conceptos de irregularidad y complejidad de una señal. Los detalles de las técnicas de tipo no-lineal se describen en el capítulo denominado “Marco Teórico”.

III.3 Investigaciones relacionadas con el estudio del sonido pulmonar de base

El estudio de las posibles diferencias del sonido pulmonar de base en relación con el sonido pulmonar proveniente de sujetos sanos, a la fecha, no se ha realizado en enfermedades restrictivas como la NID. Sin embargo, existen otros estudios sobre sonidos respiratorios que sugieren que probablemente el sonido pulmonar de base se encuentre afectado por la patología pulmonar. En este capítulo se describirán con mayor detalle los trabajos que indican posibles cambios del sonido pulmonar de base y las técnicas de

procesamiento que se han utilizado en el campo de los sonidos respiratorios para lograr una detección de casos anormales, en enfermedades que producen estertores crepitantes.

Con relación a los trabajos de investigación relacionados con la detección de posibles cambios en el sonido pulmonar de base los antecedentes son pocos; sin embargo, existen cinco esfuerzos cuyos resultados es importante mencionar y considerar en la presente tesis. En 1981, R. B. Urquhart y colaboradores de la Universidad y del Centro de Investigación Respiratoria en Glasgow realizaron comparaciones entre el espectro de potencia de sonidos pulmonares en pacientes con diversas neumopatías y de sujetos sanos [7]. El grupo de neumopatías incluyó a pacientes con asbestosis, condición que se asocia con una fibrosis progresiva de los pulmones especialmente en las bases pulmonares, a pacientes con edema pulmonar, donde el fluido intersticial produce estertores crepitantes y con alveolitis fibrosante. La adquisición de los sonidos pulmonares se efectuó con un solo micrófono tipo electret que se insertó en un tubo metálico para disminuir los ruidos ambientales y se acopló a la superficie torácica por medio de un diafragma. La adquisición se realizó en la base pulmonar de los sujetos capturando diez ciclos respiratorios. Es importante mencionar que el análisis de la información únicamente se enfocó a la etapa tardía de las fases inspiratorias. De acuerdo con los autores, en la etapa tardía de la fase inspiratoria, en el caso de los pacientes, se presentaban crepitancias.

Para el análisis de los sonidos adquiridos, los autores utilizaron la transformada de Fourier para obtener el espectro de potencia del sonido respiratorio con base en 2048 muestras de la señal acústica.

Para realizar comparaciones entre los espectros en frecuencia de sujetos sanos y enfermos se consideró la banda de frecuencias de 0 a 400 Hz. El ancho de banda del espectro de potencia se dividió en 20 sub-intervalos irregulares, proporcionando mayor énfasis a las bajas frecuencias, y en cada intervalo la magnitud se consideró constante. El vector de características se construyó con los veinte valores de magnitud constante, originando una representación de la información acústica en un espacio de dimensión 20. Dado que el interés de los autores se centró en decidir si existían diferencias entre la información de sujetos sanos y enfermos, utilizaron el análisis de Karhunen-Loeve para representar la información en un espacio de dos dimensiones, y poder visualmente decidir sobre las características de la información acústica. Los resultados reportados, indican que

es posible diferenciar, en el espacio de características reducido, la región donde se localizan los sujetos sanos de la región donde se localizan las características de los pacientes con edema pulmonar. Sin embargo, las características de los pacientes con asbestosis y alveolitis fibrosante se mezclan aunque se distinguen de las características del grupo de sanos y con edema pulmonar. La conclusión que más impacta a la investigación realizada en la presente tesis es la siguiente: los autores señalan que los estertores crepitantes que se añaden al sonido pulmonar de base sólo contribuyen al contenido de altas frecuencias por arriba de los 400 Hz y que por lo tanto, los posibles cambios en el espectro por debajo de los 400 Hz se deben principalmente a cambios en el sonido pulmonar en lugar de los sonidos adventicios discontinuos [7].

Por otro lado, el grupo conformado por Y. Ploysongsang y sus colaboradores se enfocaron al análisis de los sonidos pulmonares en edema inducido en perros. Los autores mencionan que el edema es un serio problema médico ya que es un padecimiento que presenta una alta mortalidad, si no es tratado adecuadamente [14]. El edema se caracteriza por un movimiento de fluido intravascular al intersticio o a los espacios alveolares, produciendo hipoxemia y se generan crepitancias y sibilancias en las etapas tardías del curso de la enfermedad. Los autores provocaron el edema por incremento de la presión hidrostática pulmonar a través de una infusión de fluido intravenoso; y generaron un modelo para estudiar experimentalmente el edema pulmonar en perros.

Durante el protocolo de investigación se requirió medir diferentes variables como la presión pulmonar arterial y la arterial sistémica, medir los gases en sangre arterial así como el flujo respiratorio, entre otras. Se colocó un solo micrófono, insertándolo en una campana de aluminio, en el lado derecho del perro sobre la línea axilar posterior, donde los sonidos pulmonares se escucharon con mayor facilidad. Los sonidos pulmonares se adquirieron en condiciones basales, es decir, sin edema, y posteriormente, se indujo el edema por medio de

TABLA III.1

Frecuencia espectral de sonidos respiratorios entre perros control y perros con edema pulmonar

	<i>f Media</i>	<i>P</i>	<i>f Mediana</i>	<i>P</i>	<i>f Moda</i>	<i>P</i>
<i>Volumen corriente</i>	170±29		130±29		136±30	
<i>Control</i>		0.0009		0.0022		0.0056
<i>Edema</i>	234±12		180±11		184±10	
<i>Capacidad vital</i>	199±10		155±12		163±33	
<i>Control</i>		0.0224		0.0057		0.0455
<i>Edema</i>	281±59		199±22		186±15	

Los valores reportados se refieren a: media ±desviación estándar, f, frecuencia (Tomado de [14])

la infusión de 4 hasta 6 litros de solución de Ringer lactosada. Los sonidos producidos por respiración corriente y a capacidad vital, se registraron a 5, 10, 20, 30 y 40 minutos después de iniciada la infusión. El pre-procesamiento de los sonidos incluyó su filtrado pasa-altas con frecuencia de corte de 100 Hz y la selección de segmentos de forma auditiva, generalmente de 8 seg de longitud, que tuvieran una cierta calidad sonora. La etapa de procesamiento incluyó el cálculo del espectro de potencia vía la FFT en intervalos de 0.25 segundos de información acústica que fueron promediados para proporcionar el espectro final entre 0 y 1 kHz. El vector de características fue conformado por las frecuencias media, mediana y de los valores de moda. Los resultados incluyeron la comparación visual de los espectros de potencia antes del edema y después del edema. En el caso de edema, los autores señalan la gran cantidad de espigas que se observan en el espectro de potencia debido a la aparición de crepitancias, que asumen se superponen al espectro de potencia de la condición basal. En la tabla III.1, se resumen las diferencias encontradas por los autores entre la condición basal y de edema, donde se observa que existe un incremento de las frecuencias media, mediana y moda para la condición de edema con relación a la condición basal. Los autores, además reportan (ver Tabla III.2) un resumen de las características estudiadas para diferentes tiempos de análisis, antes y hasta 40 minutos después de inducido el edema.

Durante todo este intervalo de tiempo los autores reportan la ausencia de sonidos adventicios. El resultado importante es que todas las características presentaron un incremento en sus valores con respecto a la condición de control, en ausencia de

crepitancias. Los autores indican que posiblemente los cambios en el sonido pulmonar se deben a un cambio en la rigidez de los pulmones debido a la congestión pulmonar y finalmente, al edema pulmonar.

TABLA III.2

Cambios en el sonido pulmonar de perros después de infusión intravenosa de solución de Ringer lactosada

<i>Tiempo</i>	<i>Pw</i>		<i>Intensidad</i>		<i>f Media</i>		<i>f Mediana</i>		<i>f Moda</i>	
	<i>min</i>	<i>mmHg</i>	<i>P</i>	<i>mV</i>	<i>p</i>	<i>Hz</i>	<i>p</i>	<i>Hz</i>	<i>p</i>	<i>Hz</i>
<i>Control</i>		41±3.05		8.8±2.16		170±29.2		130±28.8		136±29.9
5		15.9±4.57	0.005	7.3±2.00	NS	194±26.1	0.004	150±23.5	0.009	165±28.7
10		21.8±2.86	0.001	6.6±2.10	NS	210±20.8	0.001	161±18.5	0.009	172±21.7
20		28.2±7.50	0.002	8.1±3.43	NS	229±10.0	0.003	177±9.1	0.008	185±7.4
30		30.8±3.61	0.0001	8.4±4.95	NS	232±25.0	0.009	176±18.1	0.013	184±6.5
40		31.7±7.29	0.001	9.4±6.94	NS	258±47.8	0.021	186±19.3	0.012	186±12.0

Los valores reportados se refieren a *media ± desviación estándar*, *Pw* presión pulmonar, *f*, frecuencia, todos los valores de *P* son comparados con el control (Tomado de [14])

Otro esfuerzo interesante en enfermedades obstructivas es el desarrollado por Malmberg y Cols. quienes analizaron la relación entre la función ventilatoria y parámetros del espectro en frecuencia de los sonidos respiratorios, en sujetos asmáticos y en sujetos sanos [8]. En particular, al medir la respuesta bronquial cuando se somete a un sujeto a la inhalación de histamina o metacolina provee de un mecanismo para diagnosticar el asma y su severidad. Normalmente, la medición se realiza en términos de la información proporcionada por la espirometría; sin embargo, la prueba requiere de la completa cooperación del sujeto bajo estudio, por lo que Malmberg y Cols. consideraron que el uso de sonidos respiratorios requeriría de una menor cooperación, sobre todo en el caso de niños. El estudio incluyó 12 sujetos asmáticos, diagnosticados mediante espirometría con broncodilatadores y que proporcionó un volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁ por sus siglas en inglés) con un incremento del 15% o más con respecto a los valores de los sanos. Se adquirió información acústica a un flujo de 1.25 L/s, a nivel de tráquea y en la zona basal pulmonar derecha en la espalda, mediante un espirómetro, un flujómetro y dos micrófonos, uno piezoeléctrico y el otro de condensador, Se realizó una prueba de

espirometría y la adquisición de sonidos en condiciones basales, es decir, sin la aplicación de ningún medicamento.

Posteriormente, a los sujetos se les proporcionó dosis de histamina cada vez mayores con intervalos de 5 minutos entre dosis. Después de 90 s de inhalar la histamina se adquirieron los sonidos respiratorios y se realizó la espirometría. El preprocesamiento de la información acústica incluyó filtrado pasa-alta, con una frecuencia de corte de 50 Hz y la separación de la información acústica en fases inspiratorias y espiratorias; además, cada fase se dividió en tres segmentos correspondientes a la etapa temprana, media y final. El procesamiento incluyó el cálculo del espectro en frecuencia en el rango de 75 a 2000 Hz de cada etapa, en cada fase. Al final se realizó el promedio para todas las fases adquiridas. El vector de características incluyó las frecuencias $f_{50/T}$, $f_{50/M}$, $f_{50/F}$ y $f_{\text{Magnitud máxima}}$. Los resultados indican que ninguno de los sujetos sanos respondió a las dosis de histamina dado que no existieron cambios en el FEV_1 ni en el espectro de potencia inspiratorio o espiratorio. En contraste, los sujetos asmáticos presentaron una disminución importante en el FVE_1 al inhalar histamina, con un incremento significativo en las frecuencias $f_{50/T}$, $f_{50/M}$, $f_{50/F}$ y $f_{\text{Magnitud máxima}}$. En siete de los pacientes se escucharon sibilancias pero en los cinco restantes, las sibilancias no se presentaron durante la prueba; sin embargo, incrementaron sus valores de las frecuencias del vector de características. Los autores concluyen que el contenido en frecuencia de los sonidos pulmonares y traqueales parece representar un método confiable para estimar los cambios en la obstrucción bronquial en pruebas de inhalación de histamina. Además, se menciona que los mecanismos que producen los cambios en los sonidos pulmonares debido a la obstrucción bronquial parecen ser independientes de la presencia de las sibilancias, por lo tanto el método de inhalación de histamina se puede aplicar a pacientes con sibilancias o sin ellas.

Finalmente, en la investigación realizada por Schreur y Cols., se consideraron pacientes con asma moderada y clínicamente estables; sin embargo, las pruebas funcionales respiratorias fueron normales y no presentaron ninguno de los síntomas asociados con el padecimiento [15]. La idea fue explorar si los sonidos respiratorios permiten diferenciar este tipo de pacientes de sujetos normales. Hay que recordar que el asma produce inflamación crónica de las vías aéreas que resulta en la producción de secreciones a su interior y caracterizándose globalmente por tos, sibilancias y dificultad para respirar.

Los autores presuponen que el aumento en la producción de secreción al interior de las vías aéreas propicia un incremento local en el flujo de aire y por consiguiente, el desarrollo de mayores turbulencias. En consecuencia, el contenido de alta frecuencia de los sonidos respiratorios se incrementa. Por otro lado, el incremento en el grosor de las paredes de las vías aéreas disminuye la transmisión del sonido desde su interior hasta la superficie torácica. La adquisición de los sonidos respiratorios se efectuó mediante tres micrófonos piezoeléctricos insertados en campanas metálicas y colocados en: (a) dos en la superficie torácica anterior, en la línea media clavicular derecha en el segundo y quinto espacio intercostal, respectivamente y (b) uno en la línea media escapular derecha, en el noveno espacio intercostal. Otras variables medidas incluyeron: la capacidad vital, la capacidad pulmonar total, la capacidad funcional residual y el FEV₁. El protocolo de adquisición incluyó la captura del sonido respiratorio y volumen respiratorio en respiración tranquila, con un flujo máximo de 1.5 L/s, y en respiración forzada máxima con un flujo máximo de 3.6 L/s, por 30 y 15 segundos, respectivamente. La frecuencia de adquisición fue de 5 kHz y el pre-procesamiento de las señales respiratorias incluyó filtrado pasa-altas, con una frecuencia de corte de 100 Hz. Se determinó el espectro de potencias, vía la FFT, de intervalos de 100 ms utilizando una ventana Hamming. Los intervalos de tiempo incluyeron sonidos que fueron producidos por un flujo respiratorio múltiplo de 0.1 L/s, para respiración tranquila, y por un flujo múltiplo de 0.3 L/s, para la respiración forzada. Los espectros fueron promediados para cada valor de flujo, para todas las respiraciones, y separados de acuerdo a flujo ascendente o descendente. El vector de características se formó incluyendo: (a) la intensidad del sonido respiratorio, que corresponde al área bajo la curva del espectro en términos logarítmicos, (b) las frecuencias percentilares del 25, 50 y 75% , (c) el número de sibilancias y (d) la razón del número de espectros que contienen sibilancias al número de espectros totales. Los autores indican la existencia de un incremento en la intensidad del sonido pulmonar en la fase espiratoria en sujetos asmáticos en comparación con sujetos sanos, en particular cuando no se generaron sibilancias. Lo anterior se explica por un aumento en la magnitud de las turbulencias dentro de las grandes vías aéreas debido a la reducción de la luz de las vías por la mucosidad; también, el incremento en las turbulencias explica el incremento en los componentes de alta frecuencia.

Sin embargo, los sonidos pulmonares en los pacientes asmáticos se observaron más suaves; lo anterior se debe a una menor propagación del sonido desde el interior de las vías aéreas. Las diferencias más prominentes entre ambos grupos se dieron en la condición de respiración tranquila. En conclusión, los autores indican que a pesar de que los pacientes asmáticos se encuentran asintomáticos, los sonidos pulmonares reflejaron características anormales.

Recientemente, Martínez y colaboradores [9] evaluaron la capacidad de un esquema de clasificación usando registros multicanales de SP para distinguir entre sonidos normales y anormales en NID. El objetivo fue obtener el mejor vector de características multicanal para lo cual se utilizaron diferentes técnicas de extracción de información desde técnicas clásicas, como el espectro en frecuencia, hasta modelos autorregresivos multicanales mientras que el clasificador lo conformó una red neuronal *feedforward* de dos capas ocultas. La instrumentación incluyó el uso de un arreglo de sensores acústicos de 5 x5 formados por micrófonos sub-miniatura electret acoplados por aire mediante una campana a la superficie torácica posterior del sujeto. Además, se utilizó un neumotacómetro Fleisch para fijar el flujo respiratorio a 1.5 L/s. La formación del vector de características se realizó con base en técnicas de procesamiento lineal como: (a) el espectro en frecuencia vía modelos autorregresivos (AR) univariados, (b) coeficientes del modelo AR univariado, (c) matrices de coeficientes del modelo AR multivariado y (c) eigenvalores de la matriz de covarianza. De las técnicas mencionadas, la aplicación de las últimas dos es novedosa en el campo de los sonidos respiratorios. Los autores encontraron que, incluso cuando los SP en áreas amplias del tórax estaban libres de estertores, el esquema de clasificación mostró un funcionamiento aceptable (~92%) para discriminar sujetos sanos y enfermos. Por lo tanto, ellos sugieren que el sonido pulmonar de base, por sí mismo, puede contener suficiente información para separar sonidos normales y anormales.

Referencias

- [1] Laënnec, RTH: l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Paris: Brosson et Chaudé, 1819.
- [2] Loudon RG. The lung Exam. In Pulmonary signs and symptoms, Clinics in Chest Medicine, Vol. 8, Num. 2, pp. 265-272, 1987.
- [3] Charleston-Villalobos S., Cortés-Rubiano S., González-Camarena R., Chi-Lem G., Aljama-Corrales T. "Respiratory acoustic thoracic imaging (RATHI): assessing deterministic interpolation techniques", *Medical & Biological Engineering & Computing*, vol. 42, No. 5, pp: 618-626, September 2004.
- [4] Charleston-Villalobos S., Domínguez-Robert L. F., Gonzalez-Camarena R., Aljama-Corrales T., "Heart sounds interference cancellation in lung sounds", *Proceedings 28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 1694-1697, New York, U.S.A 2006.
- [5] Murphy R.L., Holford S. K., Knowler W. C., "Visual lung sound characterization by time-expanded waveform analysis", *N. England. J. Med.*, vol. 296, no. 17, pp. 968-971, 1977.
- [6] Charleston-Villalobos S., González-Camarena R., Chi-Lem G., Aljama-Corrales T., "Crackle sounds analysis by empirical mode decomposition", *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 26, No. 1, pp. 40-47, January/February 2007.
- [7] R. B. Urquhart, J. McGhee, J. E. S. MacLeod, S. W. Banham, F. Moran; "The Diagnostic Value of Pulmonary Sounds: A Preliminary Study by Computer-Aided Analysis", *Comput. Biol. Med.* Vol. 11 No. 3, pp. 129-139, 1981.
- [8] L.P. Malmberg, A.R.A. Sovijärvi, E. Paajanen, P. Piirilä, T. Haahtela, T. Katila, "Changes in frequency spectra of breath sounds during histamine challenge test in adult asthmatics and healthy control subjects", *Chest* 1994, Vol. 104, pp. 122-131, 1994.
- [9] Martinez-Hernandez H.G., Aljama-Corrales T., Gonzalez-Camarena R., Charleston-Villalobos S., Chi-Lem G, "Computerized classification of normal and abnormal lung sounds by multivariate linear autoregressive model", *Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 1464-1467, Shanghai, China 2005.
- [10] Y. P. Kahya, M. Yeginer, and B. Bilgic, "Classifying respiratory sounds with different feature sets," *Proc. 28th IEEE-EMBS Ann. Int. Conf.*, pp. 2856-59, 2006.
- [11] L. R. Waitman, K. P. Clarkson, J. A. Barwise, and P. H. King, "Representation and classification of breath sounds recorded in an intensive care setting using neural networks," *J. Clinical Monitoring and Computing*, vol. 16, no. 2, pp. 95-105, 2000.
- [12] A. Kandaswamy, C. Sathish Kumar, Rm. Pl. Ramanathan, S. Jayaraman, and N. Malmurugan, "Neural classification of lung sounds using wavelet coefficients," *Computers in Biology and Medicine* 34, pp. 523-537, 2004.
- [13] L. J. Hadjileontiadis and I. T. Rekanos, "Detection of explosive lung and bowel sounds by means of fractal dimension," *IEEE Signal Processing Letters*, vol. 10, no. 10, pp.311-314, 2003.
- [14] Y. Ploysongsang, R.P. Michel, A Rossi, L. Zocchi, J. Milic-Emili, N.C. Staub, "Early detection of pulmonary congestion and edema in dogs by using lung sounds", *J. Appl. Physiol.* Vol. 66, pp. 2061-2070, 1989.
- [15] H.J. Schreur, J. Vanderschoot, A.H. Zwinderman, J.H. Dijkman, P.J. Sterk, "Abnormal lung sounds in patients with asthma during episodes with normal lung function", *Chest*, Vol. 106, pp. 91-99, 1994.

CAPITULO IV
MARCO TEÓRICO
TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE SISTEMAS

IV.1 Técnicas lineales

Una de las técnicas lineales de procesamiento que más se han utilizado en el análisis de los sonidos pulmonares es el Espectro de Potencia. A partir del espectro de potencia es posible extraer información mediante la selección de ciertas frecuencias denominadas frecuencias percentilares; procedimiento que se conoce como *parametrizar* la información. El método clásico para obtener el estimado del espectro de potencia de una serie de tiempo es el algoritmo de la transformada rápida de Fourier (FFT); sin embargo, se puede demostrar que es un estimador con sesgo. Existen varias formas que intentan disminuir el sesgo del método. Una alternativa para obtener el espectro de potencia es mediante la teoría de procesos estocásticos, utilizando estadística de segundo orden, y en específico a través de los modelos autorregresivos (AR). Se puede demostrar que la salida de un sistema lineal con una entrada que corresponde a una realización de un proceso estocástico es:

$$S_{YY}(\omega) = |H(e^{j\omega})|^2 S_{XX}(\omega) \quad (\text{IV.1})$$

donde $S_{XX}(\omega)$ representa el espectro de potencia de un proceso estocástico denominado ruido blanco, $S_{YY}(\omega)$ representa el espectro de potencia de la señal bajo análisis y $|H(e^{j\omega})|^2$ es la magnitud de la respuesta en frecuencia del sistema. Dado que se conoce que el espectro de potencia de un proceso estocástico de ruido blanco es una constante, debido a que su función de autocorrelación es diferente de cero únicamente para $\tau=0$, entonces para determinar $S_{YY}(\omega)$ se requiere conocer la función de transferencia del sistema o su respuesta en frecuencia. Se puede demostrar que para un modelo AR, que genera un sistema de sólo polos, la respuesta en frecuencia corresponde a:

$$H(e^{j\omega}) = \frac{1}{\sum_{i=0}^p b_i e^{-j\omega i}} \quad (\text{IV.2})$$

En consecuencia, se debe calcular en forma óptima los coeficientes b_i , que corresponden a los coeficientes de la ecuación de diferencias:

$$y[n] = -\sum_{i=1}^p b_i y[n-i] + x[n] \quad (IV.3)$$

En la práctica, no se cuenta con la señal $x[n]$ y por lo tanto, se estima la muestra actual de la señal a modelar de la siguiente forma:

$$\hat{y}[n] = -\sum_{i=1}^p b_i y[n-i] \quad (IV.4)$$

generándose el error $e[n] = y[n] - \hat{y}[n] = y[n] + \sum_{i=1}^p b_i y[n-i]$, donde $e[n]$ es un proceso de ruido blanco. El valor cuadrático medio de $e[n]$ es:

$$E[e^2[n]] = E[(y[n] - \hat{y}[n])^2] = E\left[\left(y[n] + \sum_{i=1}^p b_i y[n-i]\right)^2\right] \quad (IV.5)$$

donde $E[\cdot]$ es el operador valor esperado. Para modelar adecuadamente a la serie de tiempo $y[n]$ se requiere que el error cuadrático medio sea mínimo. Es decir, hay que derivar la ecuación (IV.5) con respecto de los coeficientes b_i e igualar a cero el resultado:

$$\frac{\partial E[e^2[n]]}{\partial b_i} = E\left[\frac{\partial \left(y[n] + \sum_{i=1}^p b_i y[n-i]\right)^2}{\partial b_i}\right] = E\left[2\left(y[n] + \sum_{i=1}^p b_i y[n-i]\right) \sum_{j=1}^p y[n-j]\right]$$

$$E\left[\left(y[n] + \sum_{i=1}^p b_i y[n-i]\right) \sum_{j=1}^p y[n-j]\right] = E\left[\sum_{j=1}^p y[n]y[n-j]\right] + E\left[\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^p b_i y[n-i]y[n-j]\right] = 0$$

donde $E[y[n-i]y[n-j]] = R_{YY}(i-j) = R_{YY}(j-i)$ corresponde a la función de autocorrelación entre las variables aleatorias definidas sobre el ensamble del proceso estocástico ergódico $y[n]$, a los tiempos $n-i$ y $n-j$. Dado que el proceso a modelar es estacionario la ecuación anterior se puede escribir de la forma:

$$\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^p b_i E[y[n-i]y[n-j]] = -\sum_{j=1}^p E[y[n]y[n-j]] \quad (IV.6)$$

$$\sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^p b_i R_{yy}(i-j) = -\sum_{j=1}^p R_{YY}(j)$$

$$\begin{bmatrix} R_{YY}(0) & R_{YY}(1) & R_{YY}(2) & \cdots & R_{YY}(p-1) \\ R_{YY}(1) & R_{YY}(0) & R_{YY}(1) & \cdots & R_{YY}(p-2) \\ R_{YY}(2) & R_{YY}(1) & R_{YY}(0) & \cdots & R_{YY}(p-3) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ R_{YY}(p-1) & R_{YY}(p-2) & R_{YY}(p-3) & \cdots & R_{YY}(0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \\ b_3 \\ \vdots \\ b_p \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} R_{YY}(1) \\ R_{YY}(2) \\ R_{YY}(3) \\ \vdots \\ R_{YY}(p) \end{bmatrix}$$

en forma matricial:

$$[R_{YY}]_{p \times p} [b]_{p \times 1} = [R_{YY}]_{p \times 1} \quad (\text{IV.7})$$

Es decir, para determinar los coeficientes de un modelo AR se requiere resolver un sistema lineal de ecuaciones con p incógnitas. Existen diferentes algoritmos para obtener la solución del sistema de ecuaciones dado por IV.7. Uno de ellos, que se ocupa en esta tesis, es el algoritmo de Burg [1].

Un parámetro importante en el modelado AR es el orden del modelo p . Dos de los criterios más utilizados en la literatura son el Criterio de Información de Akaike (AIC) y el Error de Predicción Final (FPE) [2], definidos como:

$$\begin{aligned} AIC(p) &= N \ln(\sigma_e^2) + 2p \\ FPE(p) &= \sigma_e^2 \left(\frac{N + (p + 1)}{N - (p + 1)} \right) \end{aligned} \quad (\text{IV.8})$$

donde N es el número de muestras, σ_e^2 es la varianza del error residual y p es el orden del modelo. Una vez que los coeficientes AR se han estimado de forma óptima, es posible calcular el espectro de potencia mediante:

$$S_{YY}(\omega) = \frac{\sigma_e^2}{\sum_{i=0}^p b_i e^{-j\omega i}} \quad (\text{IV.9})$$

En la figura IV.1 se muestra el espectro de potencia obtenido para la serie de tiempo correspondiente a una señal de sonido respiratorio traqueal (figura IV.1.a). El espectro de potencia se determinó para una fase inspiratoria (figura IV.1.b) mediante la FFT (figura IV.1.c) y el modelado paramétrico de la serie utilizando el algoritmo de Burg (figura IV.1.d). Obsérvese que en el espectro con base en el modelo AR la morfología presenta menos elementos espurios; al espectro se le conoce como espectro de alta resolución. Además, en la figura IV.1.e se muestra el comportamiento de AIC y FPE. El orden del modelo se selecciona cuando el valor de los criterios es mínimo, en este caso el orden seleccionado es seis.

Una vez que se genera el espectro de potencia, las frecuencias percentilares se obtienen de acuerdo al procedimiento establecido en el capítulo de antecedentes.

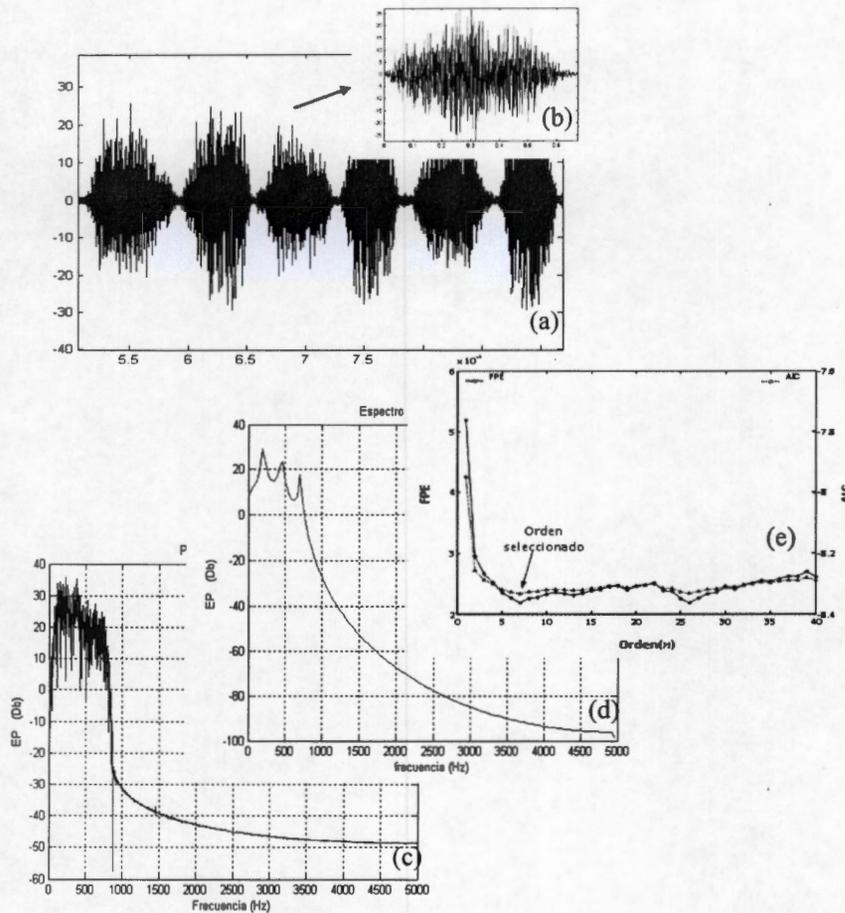


Figura IV.1. (a) Señal de sonido traqueal, (b) fase inspiratoria segmentada de (a), (c) espectro de potencia vía la transformada de Fourier, (d) espectro de potencia vía el modelo AR de orden 6 y (e) comportamiento de AIC y FPE.

IV.2 Técnicas no-lineales

Sin duda el análisis de la dinámica de un sistema es importante y si consideramos a los sistemas fisiológicos constituidos por diferentes subsistemas interactuando de forma compleja, espacial y temporalmente, no es difícil aceptar entonces que en las diferentes condiciones de salud de un sujeto existan mecanismos de regulación o de adaptación de tipo no-lineal.

En consecuencia, es de esperarse que si se aplican a las series de tiempo, generadas por las variables involucradas en un fenómeno fisiológico, técnicas dedicadas al análisis de la dinámica no-lineal de un sistema, se logre información complementaria o no conocida que permita, entre otras cosas, entender de mejor forma los mecanismos subyacentes involucrados en diferentes condiciones fisiológicas y patológicas. Las técnicas de tipo no-lineal se han utilizado con éxito en campos del conocimiento tales como la física, astrofísica, química, economía, biología y medicina. En particular, en el campo de la medicina, quizá la aplicación más extensa de las técnicas no-lineales es el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Actualmente, por lo menos para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, no existe duda de la utilidad de las técnicas no-lineales; sin embargo, permanece una pregunta fundamental: ¿qué técnica debe utilizarse en el análisis de una señal fisiológica en particular?

En general, una serie de tiempo asociada con un fenómeno fisiológico se puede considerar que se constituye de información de tipo determinista y/o estocástica [3]. En consecuencia, dependiendo de la técnica de procesamiento que se utilice, determinista, estocástica o su combinación, se obtiene cierto conocimiento del fenómeno bajo estudio. En contraste, las técnicas no-lineales no consideran ninguno de los enfoques mencionados y el objetivo de su aplicación es medir, en el dominio del tiempo o del espacio de fase, la irregularidad de un sistema en diferentes condiciones de funcionamiento [4]. El término complejidad también se ha asociado a la irregularidad de un sistema. Sin embargo, recientemente el significado de complejidad, como se explica en los párrafos siguientes, se utiliza para describir la riqueza estructural de un sistema. En la actualidad, no existe consenso sobre el significado de irregularidad/complejidad asociado con el estado de salud de una persona; sin embargo, el más aceptado es el siguiente: si consideramos la dinámica de un sistema fisiológico en un sujeto sano como el resultado de la interacción adecuada y compleja de los diferentes subsistemas que lo componen entonces, en una situación de enfermedad existirá una reducción en su interacción y en consecuencia, en su complejidad. No existe una relación directa entre los conceptos de complejidad e irregularidad [5].

Desde el punto de vista del procesamiento de señales, una serie de tiempo puede ser altamente impredecible, señales no correlacionadas, pero no ser estructuralmente compleja; es decir, tienen una descripción simple. Para este tipo de señales, al obtener índices de irregularidad con base en medidas de entropía, se obtendrá el valor más alto debido a que la entropía crece monótonicamente conforme aumenta el grado de aleatoriedad. En consecuencia, los índices relacionados con el concepto de irregularidad de una serie de tiempo pueden generar resultados inconsistentes en el análisis de un fenómeno fisiológico; la irregularidad de un sujeto enfermo puede ser mayor que la irregularidad de un sujeto sano y viceversa. Por lo anterior, varias investigaciones se enfocaron a establecer una medida de la complejidad de un sistema y no de su irregularidad, cuyo valor mínimo se asociara con series de tiempo predecibles o no predecibles y su valor máximo representara la riqueza estructural de un sistema. Entonces, si la complejidad en la interacción de los diferentes sub-sistemas fisiológicos está representada en la serie de tiempo disponible en un protocolo de investigación, es posible que medidas o índices no-lineales se puedan utilizar para discriminar estados patológicos de un sujeto; en condiciones fisiopatológicas, la complejidad debe ser menor a la complejidad asociada a un sujeto sano. Más aún, la medida de complejidad se puede utilizar para evaluar alteraciones que no necesariamente se asocien con estados de enfermedad de un sujeto, sino en general para cuantificar la habilidad de un sistema para adaptarse a cambios en su forma de funcionar, por ejemplo en el análisis del proceso de envejecimiento [5].

En el caso del sistema respiratorio es posible que ocurran procesos del tipo no-lineal en la producción del sonido pulmonar, tales como: turbulencias en el árbol bronquial, acoplamiento no-lineales entre las diferentes estructuras anatómicas, procesos no-lineales en la transmisión del sonido, relación no-lineal entre las fuentes sonoras, distorsión no-lineal del sonido por estructuras como costillas o cuerpos extraños, etc. Más aún, si consideramos la división dicotómica del árbol bronquial para generar a partir de la tráquea los bronquios principales, lobares, segmentarios, etc., entonces la geometría del árbol bronquial podría considerarse de tipo fractal y en consecuencia, la interacción de la estructura del árbol bronquial con el flujo de aire generará turbulencias que le confieren un comportamiento fractal al sonido adquirido en la superficie torácica [6].

De hecho, Gravriely y Cols. indicaron que el espectro de potencia del sonido pulmonar de un sujeto sano sigue un comportamiento de $1/f$, que es típico de una serie de tiempo con comportamiento fractal [7,8]. En el caso geométrico, una forma es fractal cuando cumple la propiedad de autosimilitud espacial es decir, cuando el objeto en diferentes escalas espaciales se asemeja en mucho al objeto en la escala más fina. Desde el punto de vista de procesamiento de señales una serie de tiempo o señal es de tipo fractal cuando cumple la propiedad de autosimilitud estadística (self-similarity). Un sistema con una complejidad reducida, generará una serie de tiempo cuya característica de autosimilitud es menor, es decir, la señal va tendiendo a ser periódica [9]; en otras palabras, se rompe la estructura fractal.

Es posible que la adaptabilidad del sistema respiratorio, ante los requerimientos que se pueden generar en enfermedades como la Neumopatía Intersticial Difusa, se modifique y en consecuencia, su complejidad se vea disminuida. También, es probable que la pérdida de complejidad se relacione con alteraciones en el sonido pulmonar basal y no únicamente con la generación de estertores crepitantes. La importancia de medir la complejidad del sonido de base pulmonar, y una vez que se logre validar su valor predictivo, radica en su posible inclusión en el conjunto de pruebas clínicas no-invasivas que se realizan a un sujeto para determinar su estado pulmonar.

En el caso particular del análisis de los sonidos respiratorios se han empleado técnicas lineales y no-lineales. Las técnicas lineales como el espectro de potencia mediante la transformada de Fourier, el modelado autorregresivo y la transformada wavelet, entre otras, han permitido la extracción de vectores de características para la clasificación de información acústica respiratoria [10-12] y la detección de sonidos adventicios [13-15]. Existen pocas investigaciones donde se han aplicado técnicas no lineales en el análisis del sonido respiratorio, a continuación se describen los intentos más representativos.

En 2003, L.J. Hadjileontiadis y I. T. Rekanos, utilizaron la *Dimensión Fractal* (\overline{DF}) para la detección de sonidos explosivos como crepitancias y sonidos intestinales [16]. Posteriormente, en 2005 los autores calcularon la DF en cada una de las sub-bandas producidas por una descomposición lineal, la descomposición wavelet [17]. Los autores demostraron que la DF incrementa su valor cada vez que se detecta un crepitante y que no cambia con el resto de la información respiratoria permitiendo la separación de los sonidos

adventicios del sonido pulmonar de base. En 2006, C. Ahlstrom y Cols. demostraron que el sonido pulmonar y traqueal de sujetos sanos son señales cuasi-estacionarias y no lineales. Por medio de gráficas de recurrencia (recurrence plots) demostraron que ambos sonidos son cuasi-estacionarios, con segmentos estacionarios en las mesetas de la señal de flujo respiratorio. Además, a través del espectro de Lyapunov, la dimensión de correlación y la dimensión Kaplan-Yorke demostraron que ambos sonidos presentan un comportamiento caótico [5]. En el 2007 Dorantes-Méndez y Cols. utilizaron la serie de tiempo que se obtiene a partir de la DF para estimar el número de crepitancias y generaron una imagen de la localización espacio-temporal de los sonidos adventicios [18]. Posteriormente, J. Gnitecki y Cols. en 2008 a partir de las series de tiempo del sonido respiratorio de la base pulmonar posterior construyeron el espacio de fase y exploraron la dinámica del sistema por medio de parámetros como la dimensión implícita m , del retraso τ y el exponente de Lyapunov con el propósito de determinar su potencial diagnóstico en niños con asma [19]. El protocolo de adquisición incluyó el uso de medicamentos vasoconstrictores y broncodilatadores, a diferentes flujos respiratorios, para analizar la información acústica antes y después de la vasoconstricción, similar al realizado por Malmberg y Cols. en 1994 (ver capítulo de antecedentes). En términos del espacio de fase, los exponentes de Lyapunov indican en forma global la razón de convergencia o divergencia de trayectorias vecinas; en un sistema con exponentes positivos se tiene una entropía positiva que significa que trayectorias cercanas se separan conforme el tiempo avanza, mientras que si los exponentes son negativos las trayectorias se juntan. Un sistema que presenta exponentes positivos y negativos se considera caótico. En su análisis, Gnitecki y Cols. sólo consideraron los exponentes positivos de Lyapunov y observaron que el porcentaje de exponentes de Lyapunov positivos disminuyó después de administrar el vasoconstrictor para sujetos con asma. Sus resultados indican que quizás los parámetros del espacio de fase no pueden discriminar entre sujetos sanos y sujetos con vías aéreas hiper-responsivas y posiblemente asmáticas. Los autores consideran que se requiere estudios adicionales que incluyan a un grupo de sujetos enfermos con características más uniformes para determinar el potencial diagnóstico de los parámetros propuestos. Como puede observarse de las investigaciones realizadas en el campo de los sonidos respiratorios utilizando técnicas del tipo no lineal, los parámetros obtenidos, e.g., Dimensión Fractal, Dimensión implícita y

coeficientes de Lyapunov corresponden a la línea de las técnicas no lineales generadas a partir de la idea de medir *la irregularidad* de una señal.

Con base en los trabajos antes mencionados y a la teoría de los sistemas no-lineales se puede establecer que: *Alteraciones en la adaptabilidad del sistema respiratorio debido a los requerimientos generados por diferentes condiciones pulmonares, impacta en la complejidad de los mecanismos de regulación o subsistema pulmonares, y un conocimiento parcial del estado pulmonar de un sujeto se puede obtener mediante la aplicación de técnicas no-lineales a la señal de sonido pulmonar.* Se espera que las medidas de irregularidad/complejidad sean más sensibles a los cambios del sonido pulmonar de base que los índices generados por técnicas lineales.

Considerando que existen pocos trabajos dedicados a obtener índices de regularidad y que no existen investigaciones dedicadas a analizar el concepto de complejidad en el campo de los sonidos pulmonares, en la presente tesis se exploran medidas de irregularidad y complejidad novedosas que en otros campos del conocimiento han generado resultados confiables, incluso con series de tiempo de poca duración. A continuación se describen las técnicas de tipo no-lineal para medir irregularidad así como las técnicas más recientes en la generación de índices de complejidad, que se utilizan en la presente tesis para analizar posibles cambios en el sonido pulmonar de base.

Antes de establecer las definiciones matemáticas de las diferentes técnicas no lineales utilizadas en esta tesis, consideremos, a modo de ejemplo, las señales que se muestran en la figura IV.2, en las que se observa el número de latidos cardiacos y la frecuencia cardiaca de dos sujetos. La señal S corresponde a un sujeto sano mientras que la señal en la figura E corresponde a un sujeto enfermo. Del análisis visual de las señales en la figura IV.2 se observa que la señal del sujeto sano muestra más variaciones que la señal del sujeto enfermo, es decir la señal E es más regular que la señal S, lo que da lugar a las siguientes preguntas:

- a) ¿Es posible medir la regularidad de una señal?
- b) ¿La medida de regularidad será lo suficientemente sensible para discriminar entre un sujeto sano y un sujeto enfermo?

- c) ¿Qué significa desde el punto de vista fisiológico que una serie de tiempo sea más regular en condiciones de enfermedad?

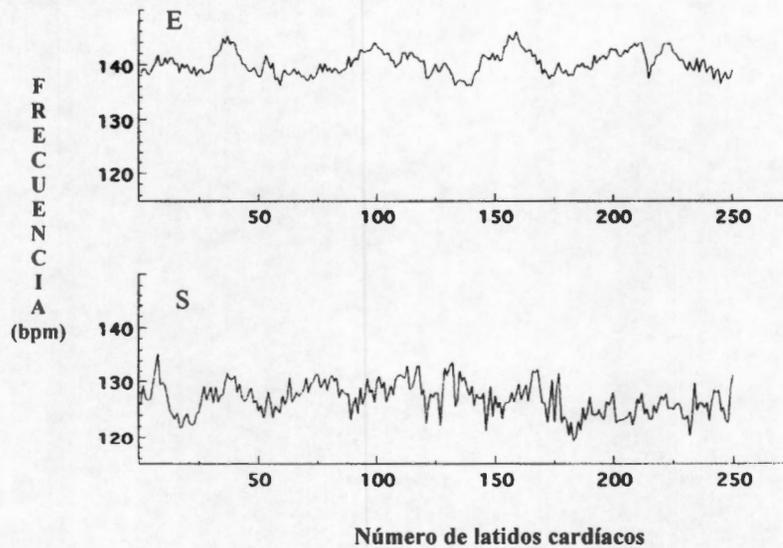


Figura IV.2. Series de tiempo relacionadas con fenómenos cardiacos y obtenidas de un sujeto enfermo (E) y un sujeto sano (S). (Tomado de [20])

Evidentemente, es posible medir la irregularidad de una señal ya sea a partir de su representación en el espacio de fase o directamente de la serie de tiempo mediante la utilización del concepto de entropía establecido por Shannon. Se ha demostrado que la irregularidad de la serie de tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en la fibrilación atrial [20] es mayor que la obtenida para sujetos sanos y en consecuencia se obtienen una mala interpretación de la condición del sujeto. La irregularidad se ha asociado con el estado de salud, estableciendo que cuando un sujeto se enferma su irregularidad/complejidad disminuye. Actualmente, debido a inconsistencias en los resultados el concepto de complejidad se ha modificado. En la descripción que a continuación se efectúa se reserva el término de complejidad para describir la riqueza estructural de un sistema.

IV.2.1 Entropía aproximada y muestreada

Existen dos formas de extraer la regularidad de una señal, la primera utiliza la teoría generada por las investigaciones que se enfocaron a medir la irregularidad de objetos

geométricos y que para señales puede realizarse en el dominio del tiempo o mediante la construcción del espacio de fase. En este intento se han propuesto índices como la Dimensión Fractal (FD), el Análisis de Fluctuaciones sin Tendencia (DFA), la dimensión implícita y los coeficientes de Lyapunov, entre otros.

La segunda forma se basa en el concepto de extraer la cantidad de información que genera un proceso a través de la teoría de Shannon. La ventaja que se tiene al utilizar conceptos de entropía es que se introduce un análisis estadístico de la recurrencia de los patrones en una serie de tiempo.

A pesar de que en la presente tesis no se utilizó la entropía aproximada, es conveniente establecer su concepto y sus desventajas para posteriormente indicar las bondades de la entropía muestreada. El concepto de complejidad en un sistema biológico se ha modificado a lo largo del tiempo. Al principio, la complejidad se relacionó con la irregularidad de la señal y se utilizaron medidas basadas en la entropía. La entropía proporciona el grado de información o incertidumbre que conlleva una señal. Para el caso de estimar la irregularidad de una serie de tiempo, Pincus desarrolló un método que puede aplicarse a series de tiempo de corta duración y con ruido. La medida está relacionada con la medida clásica que es la entropía de Kolmogorov, la cual proporciona la tasa de generación de nueva información [21]. Dada una serie de tiempo de N puntos, el estimador de la entropía aproximada denotado por $A_E(m,r,N)$ es igual al negativo del promedio del logaritmo natural de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares para m puntos sean similares, dentro de una ventana de tolerancia r , para el siguiente punto. Es evidente que si no existe recurrencia de patrones en la serie de tiempo, $A_E(m,r,N)$ proporcionará un valor alto que se asocia con el grado de irregularidad en la serie de tiempo. El algoritmo $A_E(m,r,N)$ al contabilizar el número de patrones que son similares al patrón de longitud m incluye en la cuenta al patrón de tamaño m , con el propósito de evitar en los cálculos el $\ln(0)$. Este paso introduce un sesgo en el estimador $A_E(m,r,N)$ y en la práctica, se ha encontrado que este sesgo causa que $A_E(m,r,N)$ presente dos desventajas importantes: (1) $A_E(m,r,N)$ depende fuertemente del tamaño del registro y presenta valores más bajos que lo esperado para registros cortos; (2) es un estimador sin consistencia; es decir, si $A_E(m,r,N)$ de una serie de datos resulta ser mayor que para otra serie, debería seguir siendo mayor

para todas las condiciones probadas, pero esto no sucede así introduciendo un error al realizar una comparación entre series de datos [22].

Posteriormente, se propuso la medida de entropía muestreada para reducir el sesgo del estimador de la entropía aproximada. Richman y Moorman, [22], desarrollaron y caracterizaron un nuevo método denominado Entropía Muestreada, S_E , que no incluye en la cuenta al patrón de longitud m que se compara. En forma similar a $A_E(m, r, N)$ el estimador de S_E se asocia con la irregularidad en la series de tiempo.

Además, por eliminar las comparaciones del patrón con él mismo, el algoritmo del estimador de S_E es más simple que el algoritmo del estimador de A_E . Más aún, S_E es independiente del tamaño del registro y muestra una mayor consistencia en comparación con el estimador de A_E [6]. Finalmente, Costa y Cols. [4] siguiendo el trabajo de Zang [23] proponen la medida de entropía multiescala y redefinen el concepto de complejidad de una serie de tiempo.

IV.1.1 Definición matemática de las técnicas no-lineales con base en la entropía de Shannon

La entropía de Shannon denotada por $H(X)$ de una variable aleatoria discreta X , es una medida de su incertidumbre promedio. La entropía de Shannon se calcula mediante la siguiente ecuación [4]:

$$H(X) = - \sum_{x_i \in \Theta} p(x_i) \log p(x_i) = -E[\log p(x_i)] \quad (\text{IV.10})$$

donde la variable aleatoria X toma valores del conjunto Θ con una función de probabilidad $p(x_i) = P_r\{X = x_i\}, x_i \in \Theta$, además, E representa el operador de valor esperado. Para una serie de tiempo, que representa la salida de un proceso estocástico, y que se constituye por el conjunto de n variables aleatorias, $\{X_1, \dots, X_n\}$, que toman valores en $\Theta_1, \dots, \Theta_n$, respectivamente la entropía conjunta se define como:

$$H_n = H(X_1, X_2, \dots, X_n) = - \sum_{x_1 \in \Theta_1} \dots \sum_{x_n \in \Theta_n} p(x_1, \dots, x_n) \log p(x_1, \dots, x_n), \quad (\text{IV.11})$$

donde $p(x_1, \dots, x_n) = P_r \{X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n\}$ es la probabilidad conjunta para las n variables aleatorias X_1, \dots, X_n .

Durante el desarrollo de las técnicas no lineales con base en la teoría de Shannon se han propuesto varias medidas de entropía; de hecho, el problema consiste en cómo definir las probabilidades de ocurrencia de los diferentes eventos en la serie de tiempo. Una de las medidas de entropía que se utilizaron como punto de partida fue la entropía de Kolmogorov-Sinai (H_{KS}).

La entropía de H_{KS} se desarrolló teóricamente para clasificar sistemas caóticos deterministas mediante la velocidad de generación de información. Kolmogorov y Sinai establecieron la medida de entropía como:

$$\begin{aligned} H_{KS} &= - \lim_{\delta \rightarrow 0} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n\delta} \sum_{k_1, \dots, k_n} p(k_1, \dots, k_n) \ln p(k_1, \dots, k_n) \\ &= \lim_{\delta \rightarrow 0} \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n\delta} H_n \end{aligned} \quad (IV.12)$$

La probabilidad conjunta $p(k_1, k_2, \dots, k_n)$ en la expresión de H_{KS} de ecuación (IV.12) se puede interpretar desde el punto de vista de las trayectorias generadas por el atractor, en el espacio de fase. Asumiendo que el espacio de fase de un sistema dinámico D -dimensional, se divide en hipercubos de contenido ε^D y que se mide el estado del sistema en intervalos de tiempo δ entonces, $p(k_1, k_2, \dots, k_n)$ denota la probabilidad conjunta de que la trayectoria del atractor se encuentre en el hipercubo k_1 al tiempo $t=\delta$, en k_2 al tiempo $t=2\delta$, y en el hipercubo k_n al tiempo $t=n\delta$. Es decir, la probabilidad conjunta representa la probabilidad de que la trayectoria del atractor se encuentre en una región específica del espacio de fase, a los tiempos $t = \delta, t = 2\delta, etc.$ [24].

Para procesos ergódicos estacionarios, la tasa a la que crece la entropía conjunta con respecto a n , $h = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{H_n}{n}$, corresponde a:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{H_n}{n} = \lim_{n \rightarrow \infty} H(X_n | X_{n-1}, \dots, X_1) \quad (IV.13)$$

donde la entropía condicional se puede escribir en función de las entropías conjuntas a dos tiempos diferentes. Para encontrar la relación anterior consideremos la entropía conjunta incluyendo dos variables aleatorias:

$$H(X_1, X_2) = - \sum_{x_1 \in \Theta_1, x_2 \in \Theta_2} p(x_1, x_2) \log p(x_1, x_2)$$

utilizando en la ecuación anterior la relación $p(a|b)p(b) = p(a, b)$, se tiene que:

$$\begin{aligned} H(X_1, X_2) &= - \sum_{x_1 \in \Theta_1, x_2 \in \Theta_2} p(x_1, x_2) \log p(x_1, x_2) = - \sum_{x_1 \in \Theta_1, x_2 \in \Theta_2} p(x_1, x_2) \log(p(x_2|x_1)p(x_1)) \\ &= - \sum_{x_1 \in \Theta_1, x_2 \in \Theta_2} p(x_1, x_2) \log p(x_2|x_1) - \sum_{x_1 \in \Theta_1, x_2 \in \Theta_2} p(x_1, x_2) \log p(x_1) \\ &= H(X_2|X_1) - \sum_{x_1 \in \Theta_1, x_2 \in \Theta_2} p(x_1, x_2) \log p(x_1) = H(X_2|X_1) - \sum_{x_1 \in \Theta_1, x_2 \in \Theta_2} p(x_1, x_2) \log p(x_1) \\ &= H(X_2|X_1) - \sum_{x_1 \in \Theta_1} \log p(x_1) \sum_{x_2 \in \Theta_2} p(x_1, x_2) = H(X_2|X_1) - \sum_{x_1 \in \Theta_1} (\log p(x_1))p(x_1) \\ &= H(X_2|X_1) + H(X_1) \Rightarrow H(X_2|X_1) = H(X_1, X_2) - H(X_1) = H_2 - H_1 \end{aligned}$$

Para tres variables aleatorias se tiene que:

$$H(X_3|X_2, X_1) = H(X_1, X_2, X_3) - (H(X_1) + H(X_2|X_1)) = H_3 - H_2$$

Generalizando, para n variables aleatorias $\{X_1, \dots, X_n\}$, se obtiene la ecuación:

$$H(X_n|X_{n-1}, \dots, X_1) = H_n - H_{n-1}$$

En consecuencia, la entropía de Kolmogorov-Sinai se puede escribir como:

$$H_{KS} = \lim_{\delta \rightarrow 0} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \lim_{n \rightarrow \infty} (H_{n+1} - H_n). \quad (IV.14)$$

Por lo tanto, la H_{KS} mide la cantidad de información que se genera al pasar del tiempo n al tiempo $n+1$, es decir, la H_{KS} mide la producción promedio de la entropía de Shannon por unidad de tiempo [25]. Considerando que la H_{KS} se desarrolló en forma teórica para procesos estocásticos de longitud infinita y sin ruido, y que H_n se subestima conforme n se incrementa, hasta decaer a un valor cero, su aplicación a series de tiempo reales no es posible. Sin embargo, teóricamente es una medida que cuantifica la razón de creación de información y por lo tanto, permite conocer si una serie de tiempo es caótica o no; si H_{KS} tiene un valor positivo se concluye que la serie es caótica [24].

Para series de tiempo con una longitud finita y con ruido se han propuesto diversas formas de estimar la entropía H_{KS} [24].

Considérese que $\{X_i\} = \{x_1, \dots, x_i, \dots, x_N\}$ representa una serie de tiempo de tamaño N y que se generan a partir de los valores de la serie los vectores de tamaño m : $u_m(i) = \{x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+m-1}\}$, $1 \leq i \leq N - m + 1$. Ahora $n_i^m(r)$ representa el número de vectores $u_m(j)$ cercanos al vector $u_m(i)$, esto es, el número de vectores que satisfacen la condición de que la distancia Euclidiana cumpla $d[u_m(i), u_m(j)] \leq r$, donde r representa un umbral. Obsérvese que al determinar $n_i^m(r)$ se está realizando un análisis de la recurrencia de patrones que evidentemente se relaciona con la irregularidad de la serie de tiempo. De esta forma se define la probabilidad de que cualquier vector $u_m(j)$ esté cercano al vector $u_m(i)$ como:

$$C_i^m(r) = \frac{n_i^m(r)}{N - m + 1} \quad (\text{IV.15})$$

y su valor promedio $C^m(r) = \frac{1}{(N - m + 1)} \sum_{i=1}^{(N-m+1)} C_i^m(r)$ representa la probabilidad de que la distancia entre dos vectores sea menor que r . A partir de estas cantidades la entropía K_2 se define como:

$$K_2 = \lim_{N \rightarrow \infty} \lim_{m \rightarrow \infty} \lim_{r \rightarrow 0} \ln \left(\frac{C^m(r)}{C^{m+1}(r)} \right) = \lim_{N \rightarrow \infty} \lim_{m \rightarrow \infty} \lim_{r \rightarrow 0} (\ln C^m(r) - \ln C^{m+1}(r)) \quad (\text{IV.16})$$

La ecuación (IV.16) se puede comparar con la ecuación de la entropía de Kolmogorov-Sinaí de ecuación (IV.14) con la ventaja de que K_2 se puede determinar directamente a partir de la serie de tiempo. La K_2 tiene las siguientes propiedades: (a) $K_2 \geq 0$, (b) $K_2 \leq H_{KS}$ (c) K_2 es infinita para sistemas aleatorios y (d) K_2 es mayor que cero para sistemas caóticos.

Otra de las medidas de entropía fue la propuesta por Eckmann y Ruelle (ER) [26] que a diferencia de Grassberger y Procaccia [24] obtuvieron el promedio del $\ln C_i^m(r)$ en lugar de utilizar directamente la función $C_i^m(r)$. Eckmann y Ruelle definieron la función

$\Phi^m(r) = \frac{1}{(N - m + 1)} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln C_i^m(r)$ además, determinaron la distancia entre dos vectores como la diferencia máxima absoluta entre sus componentes como $d[u_m(i), u_m(j)] = \max\{|x(i+k) - x(j+k)| : 0 \leq k \leq m-1\}$. La diferencia entre $\Phi^{m+1}(r)$ y $\Phi^m(r)$ es $\Phi^{m+1}(r) - \Phi^m(r) \approx \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln \left[\frac{C_i^m(r)}{C_i^{m+1}(r)} \right]$ y representa el promedio del logaritmo natural de la probabilidad condicional de que secuencias que están cercanas una de otra para m puntos sigan estando cercanas una de otra cuando se incluye un punto más. Por lo tanto, Eckmann y Ruelle sugirieron calcular la entropía KS como:

$$H_{ER} = \lim_{N \rightarrow \infty} \lim_{m \rightarrow \infty} \lim_{r \rightarrow 0} [\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)] \quad (IV.17)$$

La ecuación (IV.17) no se aplica a datos experimentales dado que su resultado es infinito para un proceso con ruido de cualquier magnitud. Para el análisis de series de tiempo cortas y con ruido, Pincus [27] introdujo una familia de medidas denominadas entropía aproximada, $A_E(m, r)$, definida como:

$$A_E(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} [\Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)] \quad (IV.18)$$

y estimada mediante:

$$A_E(m, r, N) = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r). \quad (IV.19)$$

Se puede demostrar que $A_E(m, r, N)$ es un estimador con sesgo de la entropía de Shannon y depende fuertemente de la longitud de los datos. Una propuesta adicional que evita los problemas anteriores, y que se ha considerado como una modificación de la entropía aproximada, es la propuesta por Richman y Moorman denominada entropía muestreada (S_E) [22]. La S_E tiene la ventaja de ser menos dependiente del tamaño de la serie de tiempo y muestra mayor consistencia en un rango más amplio de valores para r , m y N . A partir de la definición de la entropía K_2 , Richman y Moorman definieron la entropía muestreada como:

$$S_E(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} - \ln \frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)}, \quad (IV.20)$$

que se estima mediante:

$$S_E(m, r, N) = - \ln \frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)}. \quad (IV.21)$$

Las diferencias entre $U^{m+1}(r)$ y $C^{m+1}(r)$, $U^m(r)$ y $C^m(r)$ resultan de: 1) la definición de la distancia entre dos vectores como la diferencia absoluta máxima entre sus componentes; 2) $U^{m+1}(r)$ y $U^m(r)$ excluyen las comparaciones del vector de tamaño m consigo mismo; y 3) dada una serie de tiempo con N puntos, sólo se consideran los primeros $N-m$ vectores de tamaño m , $u_m(i)$, asegurando que el vector $u_{m+1}(i)$ de tamaño $m+1$ también se encuentre definido en $1 \leq i \leq N-m$. Con el propósito de ejemplificar el cálculo de S_E consideremos a la serie de tiempo $x(1), \dots, x(N)$, mostrada en la figura IV.3, además $m = 2$ y un cierto valor de r . Para mejor interpretación de los datos y símbolos en la gráfica se trazan líneas punteadas horizontales en $x(1) \pm r$, $x(2) \pm r$ y $x(3) \pm r$ respectivamente; dos puntos son "indistinguibles" (recurrentes) si la diferencia absoluta

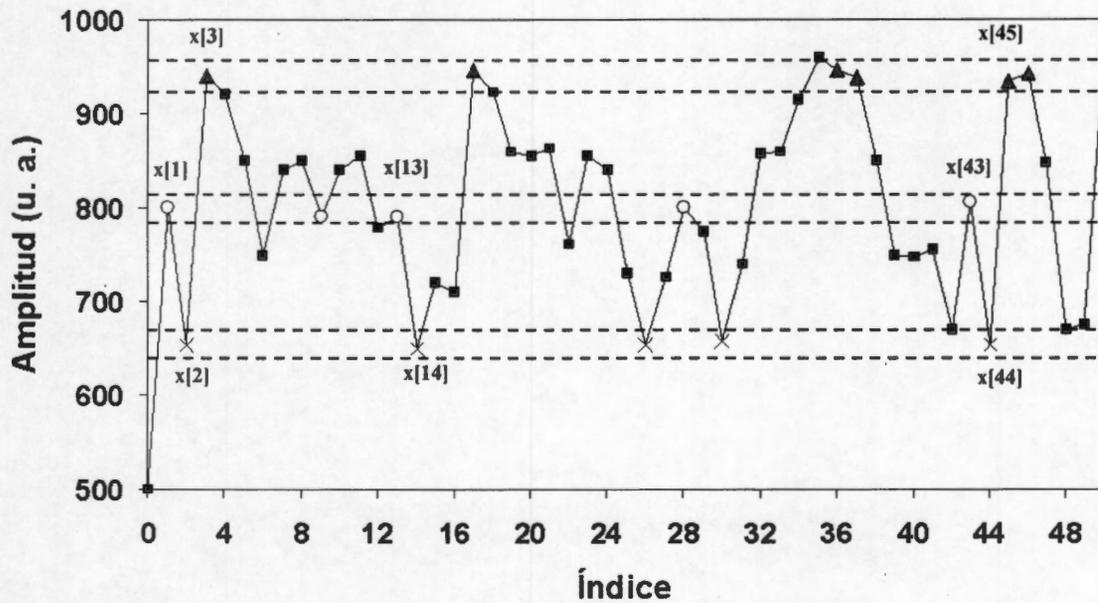


Figura IV.3. Procedimiento para calcular S_E , considerando $m=2$ y una r arbitraria. Tomado de [4]

entre ellos es $\leq r$. El símbolo "o" representa los puntos que son similares a $x(1)$ por cumplir el criterio de distancia. De igual forma, el símbolo "x" representa los puntos que son similares a $x(2)$ y para los puntos que son similares a $x(3)$ se utilizó el símbolo "Δ". Entonces el procedimiento es de la siguiente forma:

- 1) Debido a que $m=2$, para determinar la S_E es necesario determinar el número de patrones de longitud dos y tres presentes en la serie de tiempo. El procedimiento inicia estableciendo los dos primeros patrones de referencia, definidos por los símbolos o-x $\{x(1), x(2)\}$ y por los símbolos o-x-Δ $\{x(1), x(2), x(3)\}$. Es decir, se obtienen los vectores $u_2(1)$ y $u_3(1)$.
- 2) Par calcular $U^3(r)$ y $U^2(r)$ en la ecuación (12) se cuenta el número de patrones similares a los definidos en el punto anterior. En este ejemplo existen dos patrones incluyendo dos puntos $\{x(13),x(14)\}$ y $\{x(43),x(44)\}$ y un patrón de tres puntos $\{x(1),x(2),x(3)\}$, respectivamente.
- 3) El procedimiento se repite para las siguientes secuencias de dos y tres componentes, donde los siguientes patrones de referencia son $\{x(2), x(3)\}$ y $\{x(2),x(3),x(4)\}$ respectivamente. Es decir, se obtienen los vectores $u_2(2)$ y $u_3(2)$. La cuenta del número de patrones se suma a la cuenta anterior, y así sucesivamente.
- 4) Se determina la relación entre el número total de patrones de longitud $m=2$ y el $m=3$ y se obtiene su logaritmo natural.

Con el propósito de que el resultado no dependa de la varianza de la serie de tiempo y se pueda comparar con el resultado de otra serie de tiempo se recomienda normalizar la serie, es decir que su varianza sea unitaria [6]. A lo largo de esta tesis todas las series de tiempo han sido normalizadas a $\sigma^2 = 1$.

IV.2.2 Entropía Espectral

Las técnicas citadas en los párrafos anteriores miden la irregularidad de la señal en el dominio del tiempo; sin embargo, se puede extrapolar los conceptos en el dominio de la frecuencia. Nuevamente, lo importante es la asignación de las probabilidades de ocurrencia. Para realizar el análisis en la frecuencia se determinan las probabilidades directamente del espectro de potencia utilizando el valor de potencia de cada frecuencia, es decir:

$$p_i = \frac{P_i}{\sum_i P_i}$$

donde P_i representa la potencia de la i -ésima frecuencia. Una media de entropía en el dominio de la frecuencia es la conocida como la entropía espectral de Rényi (RSE), la cual es una medida de información de la existencia de interacciones a largo plazo [28]. La RSE se define como:

$$RSE(q) = \frac{1}{1-q} \ln \left[\sum_j (p_j)^q \right] \quad (IV.22)$$

donde q se relaciona con el grado de las interacciones de largo plazo. No existe un criterio bien definido para la selección de q y en esta tesis se ocuparon valores de $\{1.25, 1.5, 1.75, 2.0\}$. Además, en esta tesis el espectro de potencia se determinó mediante un modelo AR.

IV.3 Complejidad de la Serie de Tiempo

IV.3.1 Definición de la Entropía Multiescala (EME)

Los métodos hasta ahora explicados en esta tesis, cuantifican el grado de irregularidad de las series de tiempo evaluando la aparición de patrones repetitivos. Sin embargo, no reflejan la complejidad de un sistema, desde el punto de vista de que un sistema operando en condiciones normales es más complejo que un sistema con un decremento en la interacción de los sub-sistemas que lo constituyen. En esta tesis el objetivo es medir la complejidad de la señal del sonido pulmonar de base de sujetos normales y enfermos, contrastando los resultados con técnicas clásicas tanto lineales como no lineales. Para medir la complejidad de un sistema, en 1991 Y. C. Zhang propuso la suma de las entropías de Shannon de la serie en diferentes escalas de tiempo como medida de complejidad [23]. Sin embargo, el procedimiento de Zhang requiere de serie de tiempo de longitud considerable sin ruido. Recientemente, en 2005, Costa y Cols. retomaron la idea de Zhang con la diferencia que la complejidad se obtiene calculando la SE en lugar de la entropía de Shannon, en cada escala de tiempo [4]. El método propuesto se denomina Entropía Multiescala (EME) y asume que:

- (i) La complejidad de un sistema biológico refleja su habilidad para adaptarse y funcionar en un medio ambiente cambiante.
- (ii) Los sistemas biológicos necesitan operar en múltiples escalas temporales y espaciales, y por lo tanto, la complejidad también es multiescala.
- (iii) En estados patológicos, así como en el envejecimiento, fenómenos biológicos en los que se reduce la capacidad de adaptación de los individuos, se degrada la

información en las variables de salida y en consecuencia, su complejidad disminuye.

Las escalas de tiempo de una señal discreta, $\{x_1, \dots, x_i, \dots, x_N\}$, $\{y^{(\tau)}\}$, se construyen de acuerdo al factor de escalamiento τ . El procedimiento es como sigue: (a) se divide la señal original en ventanas no traslapadas de tamaño τ y (b) se promedian los puntos dentro de cada ventana (ver Fig. IV.4). En general, cada elemento de una serie de tiempo con una resolución temporal menor se calcula de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, \quad 1 \leq j \leq N/\tau \quad (\text{IV.23})$$

El tamaño de cada serie de tiempo de menor resolución temporal es igual al tamaño de la señal original dividida entre el factor de escala, τ [1].

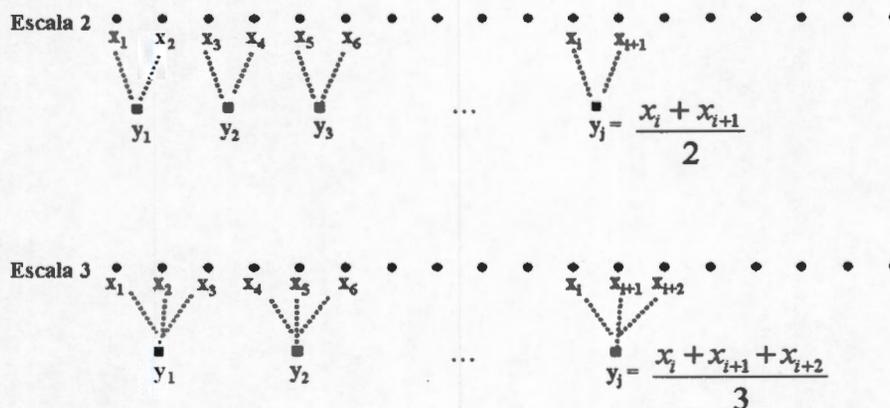


Figura IV.4. Proceso para obtener las diferentes escalas de una serie de tiempo de acuerdo al factor de escala τ . Tomado de [4]

Como es evidente el método EME no genera un solo valor y en su lugar se obtiene una curva. La complejidad de un sistema se determina mediante el análisis del comportamiento de la curva de valores, con base en los siguiente criterios:

- (1) Si en la mayoría de las escalas, los valores de entropía de una serie de tiempo son más altos que para otra, entonces la primera serie es considerada más compleja que la última.

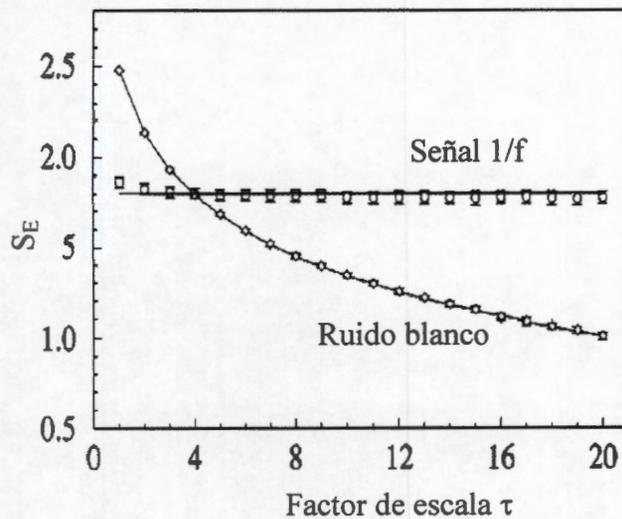


Figura IV.5. Curvas de EME para dos series de tiempo.
Tomado de [4].

- (2) Un decrecimiento monótonico de los valores de entropía indica que la señal original contiene información sólo en la escala más pequeña.

Para establecer las ventajas del método EME consideremos dos señales; primero, una señal caótica con comportamiento 1/f y, después, otra correspondiente a un ruido aleatorio. En la figura IV.5 se muestra las curvas obtenidas al aplicar EME a ambas series de tiempo. Como puede observarse para $\tau=1$, se podría erróneamente aseverar que la señal de ruido aleatorio es más compleja que la señal caótica, de acuerdo a los conceptos de irregularidad con base en la determinación de la entropía. Si se analiza el comportamiento global de las curvas, entonces se observa que la señal caótica tiene mayor número de valores de S_E , más altos a diferentes escalas, indicando mayor complejidad.

Referencias

- [1] J. G. Proakis, "Digital signal Processing." Editorial Prentice Hall, 3a. edición, pp. 11-14, 1996.
- [2] H. Akaike, "A New Look at the Statistical Model Identification." IEEE Trans. Autom. Control, vol. 19, no. 6, pp. 716-723, 1974.
- [3] Charles W. Terrien, "Discrete random signals and statistical signal processing" Editorial Prentice Hall, pp.2-3 1992.
- [4] Metin Akay, "Nonlinear Biomedical Signal Processing" Vol. II Dynamic Analysis and Modeling, IEEE Press Series on Biomedical Engineering Series Editor, pp. 1-28, 2000.
- [5] M. Costa, A. L. Goldberger, and C.-K. Peng, "Multiscale entropy analysis of biological signals," Physical Review E 71, pp. 021906-1: 021906-18, 2005.
- [6] C. Ahlstrom, A. Johansson, P. Hult and P. Ask, "Chaotic dynamics of respiratory sounds", Chaos, Solitons and Fractals 29 (2006) pp. 1054–1062.
- [7] N. Gavriely and D. W. Cugell, "Airflow effects on amplitude and spectral content of normal breath sounds", *J Appl Physiol* 80: 5-13, 1996.
- [8] N. Gavriely, Y. Palti and G. Alroy, "Spectral characteristics of normal breath sounds", *Appl Physiol* 50: 307-314, 1981.
- [9] Ary L. Goldberger, Luis A. N. Amaral, Jeffrey M. Hausdorff, Plamen Ch. Ivanov, C.-K. Peng, and H. Eugene Stanley, "Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging", *PNAS* _ February 19, 2002, vol. 99, suppl. 1.
- [10] Martinez-Hernandez H.G., Aljama-Corrales T., Gonzalez-Camarena R., Charleston-Villalobos S., Chi-Lem G, "Computerized classification of normal and abnormal lung sounds by multivariate linear autoregressive model", *Proceedings of the 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp. 1464-1467, Shanghai, China 2005.
- [11] Y. P. Kahya, M. Yeginer, and B. Bilgic, "Classifying respiratory sounds with different feature sets," *Proc. 28th IEEE-EMBS Ann. Int. Conf.*, pp. 2856-59, 2006.
- [12] A. Kandaswamy, C. Sathish Kumar, Rm. Pl. Ramanathan, S. Jayaraman, and N. Malmurugan, "Neural classification of lung sounds using wavelet coefficients," *Computers in Biology and Medicine* 34, pp. 523–537, 2004.
- [13] Styliane A. Taplidou and Leontios J. Hadjileontiadis, "Wheeze detection based on time-frequency analysis of breath sounds" *Computer in biology and medicine*, Vol. 37 (8) pp. 1073-1083, 2007.
- [14] Yasemin P. Kahya, Serkan Yerre and Omer Cerid, "A wavelet-based instrument for detection of crackles in pulmonary sounds" *Proc. of 23rd Annual International Conference of the IEEE EMBS, Istanbul, Turkey, 2001.*
- [15] R. J. Riella, P. Nohama and J. M. Maia, "Method for automatic detection of wheezing in lung sounds" *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Vol 42, pp. 674-684, 2009.
- [16] L. J. Hadjileontiadis and I. T. Rekanos, "Detection of explosive lung and bowel sounds by means of fractal dimension," *IEEE Signal Processing Letters*, vol. 10, no. 10, pp.311-314, 2003.
- [17] L. J. Hadjileontiadis, "Wavelet-Based Enhancement of Lung and Bowel Sounds Using Fractal Dimension Thresholding Part I:Methodology", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, No. 6, June 2005.
- [18] G. Dorantes-Méndez, S. Charleston-Villalobos, R. González-Camarena, G. Chi-Lem, T. Aljama-Corrales, "Imaging of simulated crackle sounds distribution on the chest," *Proceedings 30th Annual International Conference of The IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pp.4801-04, Vancouver, Canada.
- [19] J. Gnitecki, Z. Moussavi and H. Pasterkamp, "Diagnostic potential in state space parameters of lung sounds," *Med Bio Eng Comput* (2008) 46:93–99.
- [20] Steven M. Pincus and Ary L. Goldberger, "Physiological time-series analysis: what does regularity quantify?," *Am. J. Physiol.* 266 (Heart Circ. Physiol. 35): H1643-H1656, 1994.
- [21] S. M. Pincus, "Approximate entropy as a measure of system complexity," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 88, pp. 2297-2301, March 1991.
- [22] J. S. Richman AND J. R. Moorman, "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278: H2039–H2049, 2000.
- [23] Y.-C. Zhang, "Complexity and 1/f noise a phase space approach," *J. Phys. I* 1, pp.1-971, 1991.

- [24] P. Grassberger and I. Procaccia, "Estimation of the Kolmogorov entropy from chaotic signal," *Physical Review A*, Vol. 28, No. 4, pp. 2591-2593, October 1983.
- [25] D. Prichard and J. Theiler, "Generalized redundancies for time series analysis," *Physica D* 84 (1995) pp. 476-493.
- [26] J. P Eckman and D. Ruelle, "Ergodic theory of chaos and strange attractors," *Reviews of Modern Physics*, vol. 57, No. 3, Part I, July 1985.
- [27] S. M. Pincus, I. M. Gladstone, and R. A. Ehrenkranz, "A regularity statistic for medical data analysis," *J. Clin. Monit.* 7, 335 1991.
- [28] J. Poza, R. Hornero, D. Abásolo, A. Fernández and J. Escudero, "Analysis of Spontaneous MEG Activity in Patients with Alzheimer's Disease using Spectral Entropies," *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS Cité Internationale, Lyon, France, August 23-26, 2007.*

CAPÍTULO V

METODOLOGÍA

Hasta el momento, como se establece en la sección de antecedentes, existen pocos trabajos que abordan la idea de que el sonido pulmonar de base se modifica por la enfermedad pulmonar de un sujeto. Es posible que ante la presencia de alteraciones en las estructuras pulmonares, los diferentes subsistemas fisiológicos relacionados con la respiración y ventilación pulmonar se vean en la necesidad de modificar la complejidad en su interacción para responder de mejor forma a los cambios asociados con la enfermedad. Para evaluar los posibles cambios del sonido de base se realizó la comparación de información acústica de sujetos sanos (grupo de control) y de sujetos enfermos (grupo de prueba), seleccionando segmentos de sonidos pulmonares libres de estertores crepitantes. La comparación se efectuó con base en la caracterización de los registros acústicos mediante una de las técnicas lineales más utilizadas y técnicas de tipo no-lineal para medir la irregularidad y la complejidad en los sonidos pulmonares. Considerando que no existe un análisis de la complejidad de los sonidos pulmonares, en la presente tesis se utilizan varias técnicas de tipo no-lineal con el propósito de evidenciar las capacidades de adaptación del sistema pulmonar y que se reflejan en la serie de tiempo asociada con el sonido pulmonar. En este capítulo se describe la metodología del protocolo de adquisición, así como la metodología utilizada para aplicar las técnicas de tipo lineal y no-lineal. El capítulo se organiza de la forma siguiente:

1. Características de la base de datos de sonido pulmonar
 - a. Sujetos
 - b. Adquisición de sonido pulmonar y selección de canales de información acústica
 - c. Instrumentación
 - d. Maniobra respiratoria

2. Pre-procesamiento de la información acústica multicanal
 - a. Calibración del arreglo de sensores acústicos.
 - b. Filtrado digital del sonido pulmonar
 - c. Selección de segmentos exentos de crepitancias

3. Procesamiento de la información acústica multicanal

- a. Técnicas de análisis lineal
 - i. Parámetros en la frecuencia
- b. Técnicas de análisis no lineal
 - i. Entropía muestreada
 - ii. Entropía espectral
 - iii. Entropía multiescala

4. Análisis estadístico

V.1 Características de la Base de Datos del Sonido Pulmonar

V.1.1 Sujetos

En el estudio participaron 16 mujeres, 8 pacientes con neumopatía intersticial difusa y 8 mujeres clínicamente sanas, no fumadoras, cuya información fue utilizada como control. Todas las participantes fueron voluntarias y firmaron el consentimiento informado de acuerdo a la declaración de Helsinki. En la Tabla I se muestran las características generales y fisiológicas de las participantes. Los pacientes fueron todos femeninos dado que la población del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) con relación a la NID es predominantemente por alveolitis alérgica extrínseca, cuya frecuencia es mayor en mujeres.

Las mujeres sanas fueron invitadas a participar en el estudio acústico y su estado de salud se determinó a través de la historia clínica, espirometría, ECG y rayos X. Las pacientes fueron invitadas a participar en el estudio acústico después de que los datos clínicos y de laboratorio sugirieron fuertemente el diagnóstico de NID, según el protocolo establecido en el INER que incluye historia clínica extensa, rayos X, pruebas de función pulmonar y HRCAT. Con relación al estudio acústico, se registraron los sonidos pulmonares previamente a la biopsia pulmonar de los pacientes y al inicio del correspondiente manejo terapéutico.

Tabla 1. Características generales de los sujetos participantes		
Características	Sujetos Sanos (n=8)	Pacientes con NID (n=8)
Edad (años)	63.4 ± 6.7	65.4 ± 6.8
Peso (Kg)	74.3 ± 14.4	61.9 ± 10.9
Estatura (cm)	162.0 ± 8.0	156 ± 10.0
SaO2 (%)	94.5 ± 0.3	82.2 ± 5.1
CVF	94.7 ± 7.2	63.5 ± 9.2
VEF	88.9 ± 8.5	81.7 ± 9.5
VEF/CVF (%)	85.3 ± 3.8	87.4 ± 6.2

V.1.2 Adquisición del sonido pulmonar y selección de canales de información acústica

El sonido pulmonar utilizado en esta tesis, se tomó de una base de datos perteneciente al grupo de investigación de “Imagenología Acústica” de la UAMI, y fue adquirido en las instalaciones del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el Laboratorio de Acústica Torácica. Para la adquisición del sonido pulmonar (SP) se utilizó un arreglo de 25 micrófonos colocados en la superficie posterior del tórax de los sujetos. Los micrófonos se

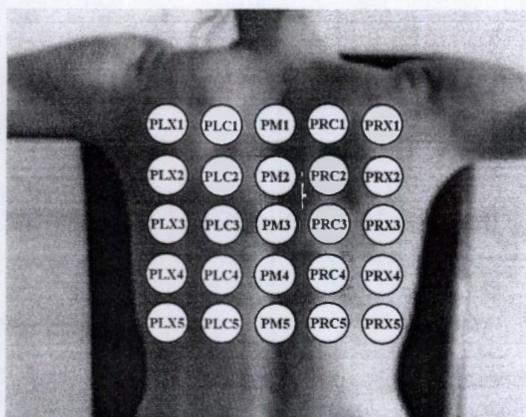


Figura V.1. Esquema del arreglo de micrófonos 5 x 5 para la adquisición de sonidos pulmonares con su nomenclatura asociada.

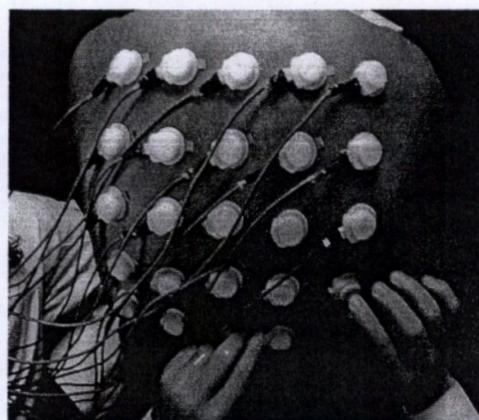


Figura V.2. Arreglo de micrófonos 5 x 5 colocado sobre la espalda de un sujeto.

distribuyeron en una configuración de 5 x 5, tal como se muestra en las figuras V.1 y V.2. La primera línea de micrófonos se colocó a 5 cm por debajo de la séptima vértebra cervical y, a partir de allí, los micrófonos se colocaron con 5 cm de separación hacia abajo. La

nomenclatura utilizada para distinguir a los micrófonos tiene que ver con el lugar en que el micrófono es colocado. Se utilizó una letra P para indicar que el registro se hizo en la parte posterior del tórax; las letra L y R indican que el micrófono fue colocado en la parte izquierda o derecha del tórax; la letras X, C y M indican las líneas axilar, clavicular y media, respectivamente. Para indicar las posiciones de los micrófonos en las filas del arreglo de arriba hacia abajo sobre el tórax; se asignaron números en orden ascendente.

Para la presente investigación, de los 25 canales de SP disponibles, se seleccionaron cuatro de ellos, de tal forma que se incluyera la información acústica tanto de los ápices como de las bases de ambos hemitórax (izquierdo y derecho). En la figura V.3 se han marcado en color negro en el esquema del arreglo los micrófonos seleccionados para la presente investigación, es decir: PLC1, PRC1, PLC4 y PRC4.

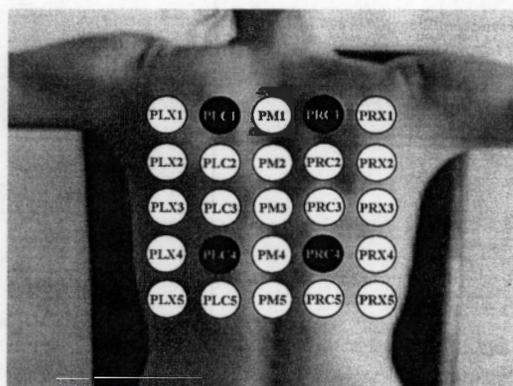


Figura V.3. Los micrófonos marcados en negro corresponden a los seleccionados para la presente investigación.

V.1.3 Instrumentación

Los sensores acústicos utilizados consisten de micrófonos electret subminiatura (Knowles 1834, USA) montados en una campana de nilamida, que se fijan a la superficie torácica mediante discos adhesivos de doble cara. Los sensores campanas-micrófonos presentaron una respuesta en frecuencia entre 50 y 3,000 Hz y todos ellos, durante el protocolo de adquisición, fueron calibrados mediante un sonido a campo libre. El flujo de aire fue medido con un neumotacómetro tipo Fleisch, previamente calibrado con rotámetro, de tal forma que se conoce la relación entre la magnitud del flujo en L/s y su correspondiente valor en milivolts. Con el propósito de que las mujeres que participaron en

la investigación pudieran seguir la maniobra requerida, la señal de flujo respiratorio se desplegó en un monitor frente a ellas, para facilitar el control de su respiración.

Todas las señales fueron muestreadas a 10 kHz y digitalizadas con un convertidor A/D (Modelo 6071, National Instruments, USA) de 12 bits y 64 canales.

V.1.4 Maniobra respiratoria

Los SP fueron adquiridos durante una maniobra estándar de 15 segundos; los primeros 2 a 3 segundos correspondieron a una etapa de apnea espiratoria, posteriormente se adquirieron aproximadamente 10 segundos de respiración a un flujo respiratorio predeterminado y finalmente, 2 a 3 segundos de apnea inspiratoria. Los registros se efectuaron dentro de una cámara sonoamortiguada; a los sujetos se les solicitó permanecer sentados, utilizando una pinza nasal y respirando tan cerca como les fue posible del valor de flujo de 1.5 L/s. En el caso de las pacientes, el suministro de oxígeno fue removido al momento del estudio acústico para evitar ruido por flujo de aire y el gorgoteo del humidificador. En la figura V.4 se muestra a un sujeto realizando la maniobra descrita para adquirir los sonidos pulmonares.

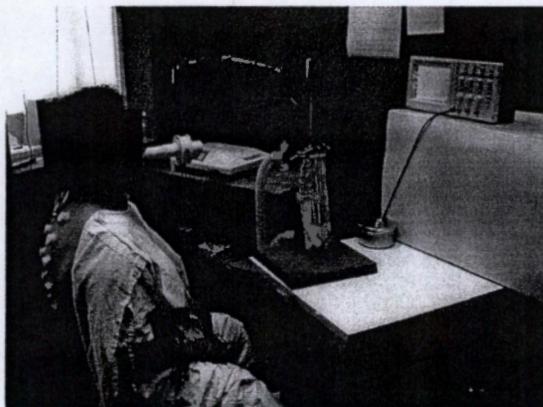


Figura V.4. Adquisición de sonidos pulmonares. En la figura se observa la instrumentación requerida y la posición del sujeto durante el protocolo de adquisición.

V.2 Pre-procesamiento de la información acústica multicanal

Utilizando la información obtenida al inicio de cada adquisición, adquisición a campo libre, se calibró el arreglo de sensores acústicos para obtener una respuesta similar para cada uno de los sensores acústicos, se acondicionaron los registros de SP con el fin de minimizar la presencia de sonidos de interferencia mediante el filtrado digital de las señales, finalmente se seleccionaron los segmentos de SPB exentos de crepitancias.

V.2.1 Calibración del arreglo de sensores acústicos

Durante la adquisición de los SP se adquirieron, también, señales de calibración mediante la grabación de la señal de un sonido gutural que se aplicó simultáneamente a todos los canales, en condiciones de campo libre. Las señales adquiridas, para cada uno de los sujetos, sirvieron para calcular un factor de escalamiento por canal que asegurara igual ganancia en todos los sensores acústicos dado que se comprobó que la respuesta en frecuencia es similar en todos los sensores acústicos modificándose únicamente la ganancia.

V.2.2 Filtrado digital del sonido pulmonar

Con el fin de minimizar el ruido generado por la actividad mecánica del corazón, primer y segundo ruido cardiaco, el ruido producido por el músculo esquelético de la caja torácica, así como el sonido generado por la fricción de la piel o de los cables, se aplicó un filtro FIR pasa-banda a los registros de SP; con frecuencias de corte de 75 y 1000 Hz. En este rango se considera que se conserva gran parte de la energía del sonido pulmonar, tal y como se menciona en el capítulo de introducción de la tesis.

V.2.3 Selección de segmentos exentos de crepitancias

Dado que el objetivo de la investigación es el análisis del sonido pulmonar de base en pacientes con NID para encontrar si existen diferencias en comparación con el sonido pulmonar de sujetos sanos, se seleccionaron segmentos de SP evitando artefactos y sonidos

adventicios. La selección de los segmentos se hizo con ayuda de un experto en sonidos respiratorios; los registros se desplegaron y analizaron visualmente para detectar artefactos y sonidos adventicios (crepitancias, sibilancias y quejidos).

Las crepitancias fueron identificadas y cuantificadas de acuerdo con el criterio de TEWA, obteniendo el ancho de la deflexión inicial (IDW), la duración de los dos primeros ciclos (2CD) y el ancho de la deflexión más larga (LDW) [1, 2]. Las sibilancias y los quejidos fueron identificados visualmente y se asociaron a un patrón senoidal mayor a 50 milisegundos de duración [1]. Con base a un análisis visual, segmentos de SP con longitud de $N=500$ muestras, equivalentes a 50 milisegundos, sin crepitancias o algún otro sonido adventicio fueron seleccionados de ambas fases respiratorias, inspiración y espiración. Los segmentos de SP se seleccionaron a un valor de flujo respiratorio aproximadamente constante. Además, el tamaño de los segmentos de análisis se limitó a 500 muestras para asegurar que en sujetos enfermos los segmentos estuvieran constituidos sólo por sonido pulmonar de base, libre de sonidos adventicios. A pesar de que las técnicas no lineales utilizadas en el presente trabajo son robustas a señales con pequeñas longitudes, sí existe un impacto en las estimación de las medidas de entropía; en el caso de la técnica de entropía multiescala, en las escalas más altas se consideran cada vez menos muestras y en consecuencia, existe un sesgo en la estimación. En cada fase respiratoria se seleccionó un segmento de SP, y dado que en promedio para cada uno de los registros se contó con cinco ciclos respiratorios, entonces para cada registro de cada sujeto se obtuvo un total de 4 a 6 segmentos de SP. En la figura V.5 se observan ejemplos de segmentos de SP seleccionados para los 4 canales PLC1, PRC1, PLC4 y PRC4. En la información acústica ejemplificada en la figura V.5, no se observó ningún componente que presentara la morfología típica de crepitancias o sibilancias, de acuerdo a TEWA o considerando los elementos descriptivos que se proporcionaron en el capítulo de Introducción.

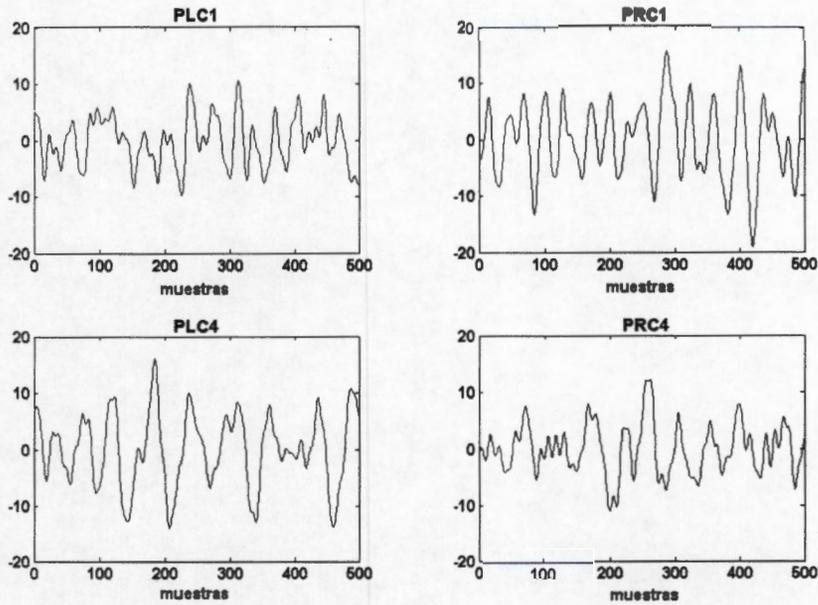


Figura V.5. Morfologías temporales correspondientes a los segmentos de sonido pulmonar de base seleccionados, libres de crepitancias y otro tipo de ruidos agregados.

V.3 Procesamiento de la información acústica multicanal

V.3.1 Técnicas de análisis lineal

Posteriormente a la selección de segmentos y con el objetivo de parametrizar la información acústica multicanal, se utilizó una técnica de tipo lineal, modelo autorregresivo (AR), para estimar la densidad de potencia espectral de los segmentos de SP seleccionados, de la forma:

$$\hat{S}_x(e^{j\omega}) = \frac{\sigma^2}{\left| 1 + \sum_{i=1}^p a_i e^{-j\omega i} \right|^2} \quad (1)$$

donde p , el orden del modelo se estableció en 4 según el criterio de Akaike. El espectro de potencia se parametrizó mediante el uso de los parámetros espectrales: el pico de amplitud máxima (AM) en unidades arbitrarias, la frecuencia de amplitud máxima (FAM) en Hertz,

y las frecuencias percentilares F25, F50, F75 y F95 en el rango de frecuencias de 75 a 1,000 Hz.

V.3.2 Técnicas de análisis no lineal.

V.3.2.1 Entropía Muestreada

La entropía muestreada se calculó de acuerdo con Richman y Moorman [4] para series de tiempo de N muestras $X = x(1), x(2), \dots, x(N)$ como:

$$S_E(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} - \ln \frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)}, \quad (2)$$

la cual fue estimada como:

$$S_E(m, r, N) = - \ln \frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)}. \quad (3)$$

donde los valores explorados para el tamaño del vector m y la ventana de tolerancia r fueron $m = 2.0$ y $r = \{0.1, 0.15, 0.2\}$.

Hay que recordar que el valor de m y r se fijan de forma empírica, ver detalles en el capítulo donde se establece el marco teórico (Cap. IV, referencia [19]) utilizado en la presente investigación.

V.3.2.2 Entropía Espectral

Se calculó la entropía espectral de Rényi (RSE) la cual es una medida de la información generalizada. Este parámetro se utiliza para cuantificar la incertidumbre de una señal y su definición está dada como:

$$RSE(q) = \frac{1}{1-q} \ln \left[\sum_j (p_j)^q \right] \quad (4)$$

donde q puede ser considerado como la medida del grado de extensión; los valores utilizados fueron $q = \{1.25, 1.5, 1.75, 2.0\}$. El parámetro p representa la potencia espectral calculada mediante un modelo AR.

V.3.2.4 Entropía Multiescala (Multiscale Entropy)

La entropía multiescala hace uso del algoritmo para calcular la entropía muestreada, con la diferencia de hacerlo sobre diferentes escalas de tiempo de la señal. Para calcular las escalas, primero se dividió la señal original en ventanas no traslapadas de tamaño τ , después se promediaron los puntos dentro de cada ventana, el promedio corresponde a un punto de la nueva serie de tiempo, ver detalles en el capítulo IV. Para esta tesis se calculó la entropía multiescala considerando 4 y 5 escalas a partir de la serie de tiempo original. Para 4 escalas los valores de m y r utilizados para el cálculo de la entropía muestreada fueron: $m = 2$ y $r = 0.15$; para 5 escalas los valores utilizados correspondieron a $m = 1$ y $r = 0.15$.

V.4 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se obtuvo, por cada canal analizado, la media y la desviación estándar de los resultados obtenidos por cada una de las técnicas del tipo lineal y no lineal que se aplicaron en esta investigación, tanto de la fase inspiratoria como de la fase espiratoria.

Para verificar la existencia de diferencias significativas entre el sonido pulmonar de base de sujetos sanos y el sonido pulmonar incluido en los segmentos obtenidos en enfermos, se aplicó la prueba t de Student para dos muestras independientes. Para ello, se examinó la distribución normal de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Los parámetros espectrales obtenidos a través de la técnica lineal no cubrieron el requisito de normalidad, por ello se aplicó la corrección logarítmica. El nivel de significancia en el cual se aceptó la existencia de diferencias fue para $p < 0.05$.

Referencias

- [1] R. L. H. Murphy, S. K. Holford, Knowler W.C., "Visual lung-sound characterization by time-expanded wave-form analysis", *N. Eng. J. Med.*, Vol. 2196, pp. 968-971, 1977.
- [2] J. Hoevers, R. Loudon, "Measuring crackles", *Chest*, Vol. 98, pp. 1240-1243, 1990.
- [3] A. R. Sovijärvi, L. P. Malmberg, G. Charbonneau, J. Vanderschoot, F. Dalmaso, C. Sacco, M. Rossi, J. E. Earis, "Characteristics of breath sound and adventitious respiratory sounds", *Eur. Resp. Rev.* Vol. 10, pp. 591-596, 2000.
- [4] J.S. Richman, and J.R. Moorman, "Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol. 278, pp. H2039-H2049, 2000.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

VI.1 Comparaciones generales

No se encontraron diferencias significativas entre mujeres sanas y enfermas en edad y estatura; sin embargo, las pacientes presentaron valores de peso menores (61.9 ± 10.9 kg) que las mujeres control (74.3 ± 13.4 kg), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Por otro lado, en el caso de las pacientes se reportó hipoxemia y el patrón funcional restrictivo típico de neumopatía intersticial, confirmada por rayos X y Tomografía Axial Computarizada (TAC). Pocos días después del estudio acústico de las pacientes, los reportes de biopsia pulmonar confirmaron el diagnóstico de alveolitis alérgica extrínseca en seis de ellas y fibrosis pulmonar idiopática en dos, todas ellas con fibrosis de moderada a severa.

VI.2 Parámetros espectrales

Con respecto de la técnica lineal clásica de frecuencias percentilares, las tablas VI.I y VI.II describen el valor promedio y la desviación estándar de los parámetros espectrales en las fases inspiratoria y espiratoria, respectivamente, para los sujetos sanos y enfermos.

Las comparaciones entre sujetos sanos y pacientes con NID durante la fase inspiratoria (ver Tabla VI.I) mostraron que en los parámetros espectrales F25, F50 y F75 no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$), mientras que F95 presentó diferencias estadísticas para las posiciones PLC1 y PLC4. Sin embargo, F95 presentó también una gran dispersión de los valores.

En el caso de la fase espiratoria (ver Tabla VI.II), los parámetros espectrales F25, F50 y F75 dieron diferencias significativas ($p < 0.05$) para PLC1, PLC4 y PRC4, donde los pacientes con NID presentaron frecuencias más bajas que los sujetos sanos. Aunque F75 mostró diferencias significativas, el incremento en la dispersión de los valores fue evidente.

Con relación a F95, a pesar de que la dispersión fue aún más evidente, también mostró diferencias significativas para PRC1 y PLC4.

TABLA VI.
 PARÁMETROS ESPECTRALES DEL SONIDO PULMONAR DE BASE DE MUJERES CONTROL (SANAS, n=8) Y PACIENTES CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA (NID, n=8), DURANTE FLUJO INSPIRATORIO A 1.5 L/s.

Sitios	Amplitud Máxima		Frecuencia de Amplitud Máxima		Frecuencia en percentil 25		Frecuencia en percentil 50		Frecuencia en percentil 75		Frecuencia en percentil 95	
	u.a.		Hz		Hz		Hz		Hz		Hz	
	Sanas	NID	Sanas	NID	Sanas	NID	Sanas	NID	Sanas	NID	Sanas	NID
PLC1	0.85	1.50	191.7	181.7	178.0	169.1	189.7	178.9	202.5	188.9	607.2	355.7*
	(0.89)	(1.32)	(20.5)	(15.5)	(21.8)	(16.6)	(21.8)	(15.6)	(22.3)	(15.1)	(170.4)	(144.4)
PRC1	1.72	2.33	197.1	186.5	184.3	171.6	194.6	184.0	204.9	195.8	466.8	429.9
	(1.50)	(2.14)	25.6	(14.1)	(25.4)	(14.5)	(25.6)	(13.6)	(27.0)	(14.4)	(192.5)	(104.5)
PLC4	1.25	2.95	189.5	188.4	173.6	176.1	188.1	186.5	206.90	196.8	601.8	367.1*
	(1.43)	(3.75)	(12.9)	(24.8)	(13.9)	(23.4)	(14.5)	(24.3)	(22.4)	(27.9)	(177.3)	(142.9)
PRC4	0.59	2.23*	215.3	189.7	183.0	175.2	200.7	187.3	234.8	200.6	717.0	510.3
	(0.53)	(2.11)	(40.2)	(23.5)	(16.7)	(21.2)	(16.3)	(24.2)	(37.4)	(29.3)	(102.2)	(214.5)

Valores promedio y desviación estándar. Sitios: P = cara posterior; L o R = hemitórax izquierdo y derecho; C = proyección de línea medio-clavicular; 1 ó 4 = número de fila a partir de 7a. vértebra cervical. AM = amplitud máxima (en unidades arbitrarias) de la densidad espectral de potencia; FAM = frecuencia de amplitud máxima. * Diferencias estadísticamente significativas (p<0.05) en comparación con los valores de mujeres sanas.

TABLA VI. II
PARÁMETROS ESPECTRALES DEL SONIDO PULMONAR DE BASE DE MUJERES CONTROL (SANAS, n=8) Y
PACIENTES CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA (NID, n=8), DURANTE FLUJO ESPIRATORIO A 1.5 L/s.

Sitios	Amplitud Máxima		Frecuencia de Amplitud Máxima		Frecuencia en percentil 25		Frecuencia en percentil 50		Frecuencia en percentil 75		Frecuencia en percentil 95	
	u.a.		Hz		Hz		Hz		Hz		Hz	
	Sanas	NID	Sanas	NID	Sanas	NID	Sanas	NID	Sanas	NID	Sanas	NID
PLC1	0.25 (0.43)	0.62 (0.84)	316.3 (177.7)	189.2 (39.2)	190.5 (23.37)	157.4* (20.5)	213.8 (26.8)	171.4* (17.9)	332.7 (155.7)	200.4* (39.1)	749.3 (102.4)	589.6 (223.9)
PRC1	1.04 (2.07)	1.72 (2.05)	212.0 (32.9)	182.4 (21.1)	182.7 (18.6)	167.3 (21.2)	199.3 (19.4)	180.3 (21.9)	228.8 (39.9)	193.8 (24.7)	689.3 (187.0)	491.6* (203.7)
PLC4	0.16 (0.24)	2.30* (4.91)	535.3 (242.0)	177.8* (50.8)	202.7 (36.9)	146.3* (27.8)	235.8 (40.4)	163.5* (27.4)	487.7 (211.3)	186.3* (41.8)	798.7 (46.9)	499.5* (245.7)
PRC4	0.28 (0.34)	0.98* (1.05)	386.3 (243.6)	185.2* (18.0)	200.0 (31.2)	166.6* (17.7)	228.6 (38.9)	184.0* (18.8)	399.5 (208.2)	211.1* (36.9)	787.1 (33.6)	683.0 (199.5)

Valores promedio y desviación estándar (s.d.). Sitios: P = cara posterior, L o R = hemitórax izquierdo y derecho; C = proyección de línea medio-clavicular; 1 ó 4 = número de fila a partir de 7a. vértebra cervical. AM = amplitud máxima (en unidades arbitrarias) de la densidad espectral de potencia; FAM = frecuencia de amplitud máxima. * Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en comparación con los valores de mujeres sanas.

Además, la intensidad de AM del sonido espiratorio fue aproximadamente 2.5 veces menor que la intensidad del sonido inspiratorio en ambos grupos, sanos y enfermos, ver tabla VI.I y VI. II. En general las dos fases respiratorias presentaron una dispersión grande para el parámetro AM con relación a los valores promedios. Por otro lado, aunque los valores de AM tendieron a ser más altos en los sujetos enfermos, la diferencia fue significativa únicamente para el sensor ubicado en PRC4 ($p < 0.05$) en la fase inspiratoria. Los valores promedio para FAM resultaron alrededor de 190 Hz en todos los sensores en ambos grupos, excepto durante la espiración de los sujetos sanos en PLC1, PLC4 y PRC4,

donde se observaron valores promedio más altos (>300 Hz) y dispersiones más grandes (~200 Hz).mo puede observarse al comparar ambas tablas, la intensidad de AM del sonido espiratorio fue aproximadamente 2.5 veces menor que la intensidad del sonido inspiratorio en ambos grupos, sanos y enfermos. En general las dos fases respiratorias presentaron una dispersión grande para el parámetro AM con relación a los valores promedios. Por otro lado, aunque los valores de AM tendieron a ser más altos en los sujetos enfermos, la diferencia fue significativa únicamente para el sensor ubicado en PRC4 ($p<0.05$) en la fase inspiratoria. Los valores promedio para FAM resultaron alrededor de 190 Hz en todos los sensores en ambos grupos, excepto durante la espiración de los sujetos sanos en PLC1, PLC4 y PRC4, donde se observaron valores promedio más altos (>300 Hz) y dispersiones más grandes (~200 Hz).

En las tablas VI.III y VI.IV se presentan los valores correspondientes del nivel de significancia p para la fase inspiratoria y espiratoria, respectivamente.

TABLA VI.III
VALORES DE p PARA LOS PARÁMETROS ESPECTRALES DURANTE LA INSPIRACIÓN

Sitios	Amplitud Máxima	Frecuencia de amplitud máxima	Frecuencia en percentil 25	Frecuencia en percentil 50	Frecuencia en percentil 75	Frecuencia en percentil 95
PLC1	NS	NS	NS	NS	NS	0.006*
PRC1	NS	NS	NS	NS	NS	NS
PLC4	NS	NS	NS	NS	NS	0.012*
PRC4	0.024*	NS	NS	NS	NS	NS

*Diferencias significativas, $p<0.05$, potencia entre 0.65 y 0.85

TABLA VI.IV
VALORES DE p PARA LOS PARÁMETROS ESPECTRALES DURANTE LA ESPIRACIÓN

Sitios	Amplitud Máxima	Frecuencia de amplitud máxima	Frecuencia en percentil 25	Frecuencia en percentil 50	Frecuencia en percentil 75	Frecuencia en percentil 95
PLC1	NS	NS	0.010*	0.020*	0.024*	NS
PRC1	NS	NS	NS	NS	NS	0.025*
PLC4	NS	0.001*	0.0041*	0.0091*	0.0012*	0.016*
PRC4	NS	0.024*	0.015*	0.0094*	0.015*	NS

*Diferencias significativas, $p < 0.05$, potencia entre 0.70 y 0.95

VI.3 Entropía espectral

Con respecto a las técnicas no-lineales, los resultados obtenidos con la técnica de entropía espectral se presentan en la Tabla VI.V. En el caso de la fase inspiratoria se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) sólo para la posición PRC4 para todos los valores del parámetro de relación a largo plazo q . Para la fase espiratoria se encontraron diferencias significativas en PLC1 y PLC4 para todos los valores de q , mientras que para el sensor PRC4 no se encontraron diferencias significativas para un valor de $q = 2.0$. Además, para el sensor PRC1 no se encontraron diferencias significativas. Un hecho importante, que es congruente con el concepto de que la información de un sujeto enfermo es menos aleatoria con respecto a la información de un sujeto sano, son los valores menores de Entropía Espectral que se obtuvieron en general para los pacientes con NID.

TABLA VI.V
ENTROPÍA ESPECTRAL PARA MUJERES CONTROL (SANAS, n=8) Y PACIENTES CON NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA (NID, n=8).

Sitio	q	Inspiración		Espiración		Sitio	q	Inspiración		Espiración	
		Sanas	NID	Sanas	NID			Sanas	NID	Sanas	NID
PLC1	1.25	3.06 (0.24)	2.82 (0.28)	3.67 (0.40)	3.18* (0.38)	PRC1	1.25	2.91 (0.24)	3.09 (0.11)	3.34 (0.45)	3.20 (0.39)
	1.50	2.89 (0.25)	2.64 (0.29)	3.53 (0.42)	3.02* (0.40)		1.50	2.73 (0.24)	2.92 (0.12)	3.17 (0.47)	3.03 (0.40)
	1.75	2.76 (0.25)	2.51 (0.29)	3.42 (0.43)	2.90* (0.41)		1.75	2.60 (0.24)	2.79 (0.12)	3.05 (0.48)	2.91 (0.40)
	2.0	2.66 (0.25)	2.42 (0.29)	3.34 (0.44)	2.81* (0.41)		2.0	2.50 (0.24)	2.70 (0.12)	2.96 (0.48)	2.82 (0.40)
PLC4	1.25	3.18 (0.46)	2.87 (0.31)	3.91 (0.32)	3.26* (0.47)	PRC4	1.25	3.47 (0.26)	3.03* (0.38)	3.80 (0.29)	3.49* (0.23)
	1.50	3.02 (0.48)	2.70 (0.32)	3.77 (0.33)	3.11* (0.49)		1.50	3.32 (0.27)	2.86* (0.38)	3.65 (0.30)	3.34* (0.24)
	1.75	2.90 (0.49)	2.57 (0.32)	3.66 (0.34)	3.00* (0.50)		1.75	3.20 (0.28)	2.75* (0.36)	3.54 (0.31)	3.23* (0.25)
	2.0	2.80 (0.49)	2.47 (0.31)	3.58 (0.34)	2.92* (0.50)		2.0	3.10 (0.28)	2.64* (0.38)	3.45 (0.32)	3.14 (0.26)

*Diferencias estadísticamente significativas (p<0.05), prueba t de student.

En las tablas VI.VI y VI.VII se presentan los valores de *p* al aplicar la Entropía Espectral correspondientes a las fases inspiratoria y espiratoria de la tabla VI.V.

TABLA VI.VI
VALORES DE *p* PARA LA ENTROPÍA ESPECTRAL PARA LA FASE INSPIRATORIA

Sitios	q	p	Sitios	q	p
PLC1	1.25	NS	PRC1	1.25	NS
	1.50	NS		1.50	NS
	1.75	NS		1.75	NS
	2.0	NS		2.0	NS
PLC4	1.25	NS	PRC4	1.25	0.016*
	1.50	NS		1.50	0.015*
	1.75	NS		1.75	0.014*
	2.0	NS		2.0	0.014*

*Diferencias significativas, p<0.05, potencia > 0.74

TABLA VI.VII
VALORES DE p PARA LA ENTROPÍA ESPECTRAL PARA LA FASE
ESPIRATORIA

Sitios	q	p	Sitios	q	p
PLC1	1.25	0.023*	PRC1	1.25	NS
	1.50	0.024*		1.50	NS
	1.75	0.025*		1.75	NS
	2.0	0.025*		2.0	NS
PLC4	1.25	0.002*	PRC4	1.25	0.035*
	1.50	0.003*		1.50	0.040*
	1.75	0.003*		1.75	0.045*
	2.0	0.003*		2.0	NS

*Diferencias significativas, $p < 0.05$, potencia entre 0.60 y 0.96

VI.4 Entropía muestreada

En el caso de la entropía muestreada, la Tabla VI.VIII presenta la comparación entre mujeres sanas y las pacientes con NID, durante ambas fases respiratorias al utilizar un valor de $r = 0.1$ y $m = 2.0$. Tanto en la fase inspiratoria como en la fase espiratoria se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos para los sensores ubicados en PLC1, PLC4 y PRC4, dado que valores de Entropía Muestreada para las pacientes son menores que los valores de entropía muestreada para las mujeres sanas. La Tabla VI.IX muestra la comparación realizada para los valores $r = 0.15$ y $m = 2.0$. Los resultados obtenidos son semejantes a los de la Tabla VI.VIII, es decir, también se encontraron diferencias significativas tanto en la fase inspiratoria como en la fase espiratoria para los sensores PLC1, PLC4 y PRC4. En contraste, los datos de la Tabla VI.X, que fueron obtenidos a partir de $r = 0.2$ y $m = 2.0$, muestran que únicamente existen diferencias significativas para los sensores PLC1 y PLC4, es decir, sólo para el hemitórax izquierdo.

TABLA VI.VIII
ENTROPÍA MUESTREADA ($r = 0.1$, $m = 2.0$) PARA
MUJERES CONTROL (SANAS, $n=8$) Y PACIENTES CON
NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA (NID, $n=8$),
RESPIRANDO A FLUJO DE 1.5 L/s

Sitio	Inspiración		Espiración	
	Sanas	NID	Sanas	NID
PLC1	0.68 (0.04)	0.62* (0.03)	0.82 (0.08)	0.67* (0.06)
PRC1	0.63 (0.05)	0.61 (0.03)	0.72 (0.08)	0.65 (0.06)
PLC4	0.69 (0.05)	0.60* (0.05)	0.88 (0.06)	0.68* (0.09)
PRC4	0.72 (0.06)	0.64* (0.05)	0.82 (0.09)	0.72* (0.05)

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), prueba t de Student.

TABLA VI. IX
ENTROPÍA MUESTREADA ($r = 0.15$, $m = 2.0$) PARA
MUJERES CONTROL (SANAS, $n=8$) Y PACIENTES CON
NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA (NID, $n=8$),
RESPIRANDO A FLUJO DE 1.5 L/s

Sitio	Inspiración		Espiración	
	Sanas	NID	Sanas	NID
PLC1	0.59 (0.03)	0.54* (0.03)	0.68 (0.05)	0.57* (0.05)
PRC1	0.56 (0.04)	0.54 (0.03)	0.62 (0.05)	0.57 (0.05)
PLC4	0.60 (0.03)	0.52* (0.05)	0.72 (0.04)	0.58* (0.07)
PRC4	0.61 (0.04)	0.56* (0.04)	0.69 (0.06)	0.62* (0.03)

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), prueba t de Student.

TABLA VI.X
ENTROPÍA MUESTREADA ($r = 0.2$, $m = 2.0$) PARA
MUJERES CONTROL (SANAS, $n=8$) Y PACIENTES CON
NEUMOPATÍA INTERSTICIAL DIFUSA (NID, $n=8$),
RESPIRANDO A FLUJO DE 1.5 L/s

Sitio	Inspiración		Espiración	
	Sanas	NID	Sanas	NID
PLC1	0.52 (0.03)	0.48* (0.04)	0.61 (0.05)	0.51* (0.07)
PRC1	0.50 (0.04)	0.48 (0.03)	0.56 (0.05)	0.51 (0.05)
PLC4	0.53 (0.03)	0.47* (0.06)	0.64 (0.04)	0.51* (0.09)
PRC4	0.55 (0.04)	0.51 (0.04)	0.61 (0.05)	0.56 (0.03)

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$), prueba t de Student.

En las tablas VI.XI a VI.XIII se muestran los valores p para las tres condiciones de cálculo de la entropía muestreada.

TABLA VI.XI
VALORES DE p PARA LA ENTROPÍA MUESTREADA ($m=2, r=0.1$)

Sítios	Inspiración	Espiración
PLC1	0.006*	0.0016*
PRC1	NS	NS
PLC4	0.004*	0.00014*
PRC4	0.015*	0.013*

*Diferencias significativas, $p < 0.05$, potencia entre 0.85 y 0.99.

TABLA VI.XII
VALORES DE p PARA LA ENTROPÍA MUESTREADA ($m=2, r=0.15$)

Sítios	Inspiración	Espiración
PLC1	0.0023*	0.0016*
PRC1	NS	NS
PLC4	0.0044*	0.00026*
PRC4	0.037*	0.011*

*Diferencias significativas, $p < 0.05$, potencia > 0.90

TABLA VI.XIII
VALORES DE p PARA LA ENTROPÍA MUESTREADA ($m=2, r=0.2$)

Sítios	Inspiración	Espiración
PLC1	0.024*	0.0078*
PRC1	NS	NS
PLC4	0.025*	0.0026*
PRC4	NS	NS

*Diferencias significativas, $p < 0.05$, potencia entre 0.65 y 0.95

VI.5 Entropía multiescala

Con relación a la entropía multiescala, los resultados se muestran mediante gráficas construidas a partir de los valores de entropía muestreada para diferentes escalas y variando los parámetros m y r , tanto para la fase inspiratoria como para la fase espiratoria. Además, en forma similar a la presentación de los resultados anteriores se marca con un asterisco aquellas escalas donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) mediante la prueba t de student.

En las figuras VI.1 a VI.4 se muestran los resultados para los sensores PLC1, PRC1, PLC4 y PRC4 al utilizar valores de $m = 1$, $r = 0.15$ y 5 escalas, para la fase inspiratoria. Como puede observarse, el valor de la Entropía Muestreada es mayor para las mujeres sanas en comparación con el valor de la Entropía Muestreada para las mujeres enfermas en varias escalas, indicando que existe un decremento en la complejidad de la señal para las mujeres enfermas. Únicamente para el sensor PRC1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores para las mujeres sanas y las enfermas para ninguna de las escalas.

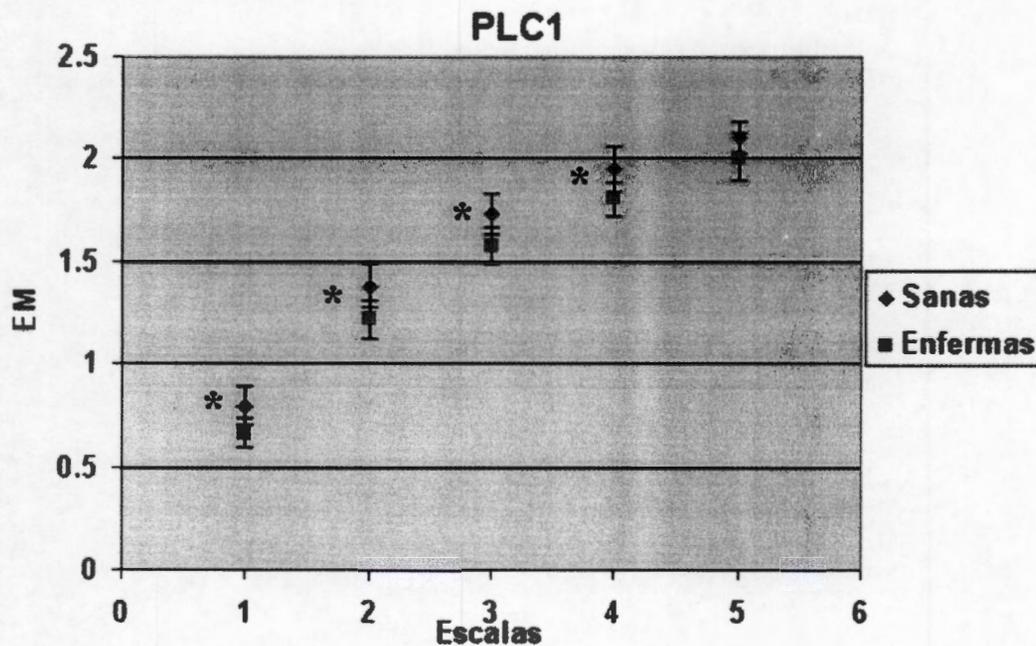


Figura VI.1. Entropía Multiescala para el sensor PLC1 durante la fase inspiratoria y valores de $m=1$ y $r=0.15$.

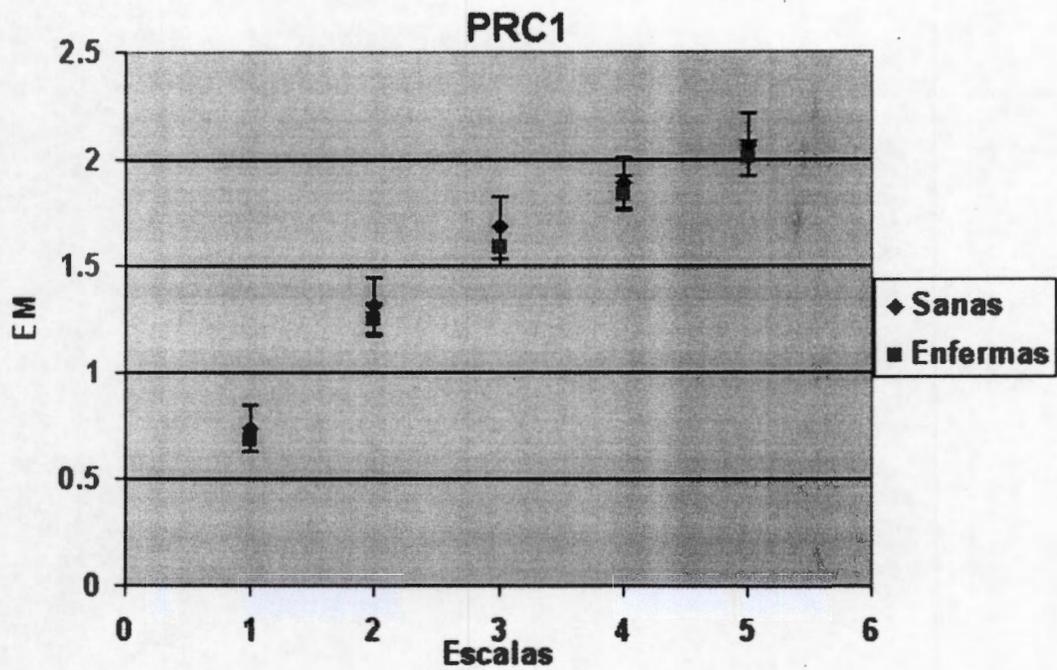


Figura VI.2. Entropía Multiescala para el sensor PRC1 durante la fase inspiratoria y valores de $m=1$ y $r=0.15$.

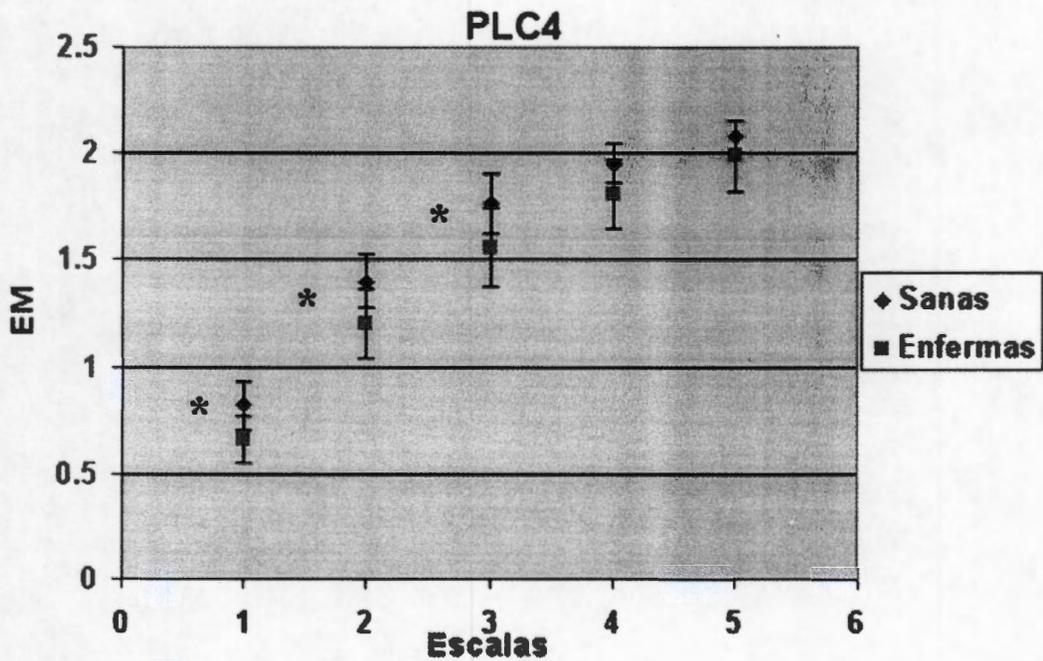


Figura VI.3. Entropía Multiescala para el sensor PLC4 durante la fase inspiratoria y valores de $m=1$ y $r=0.15$.

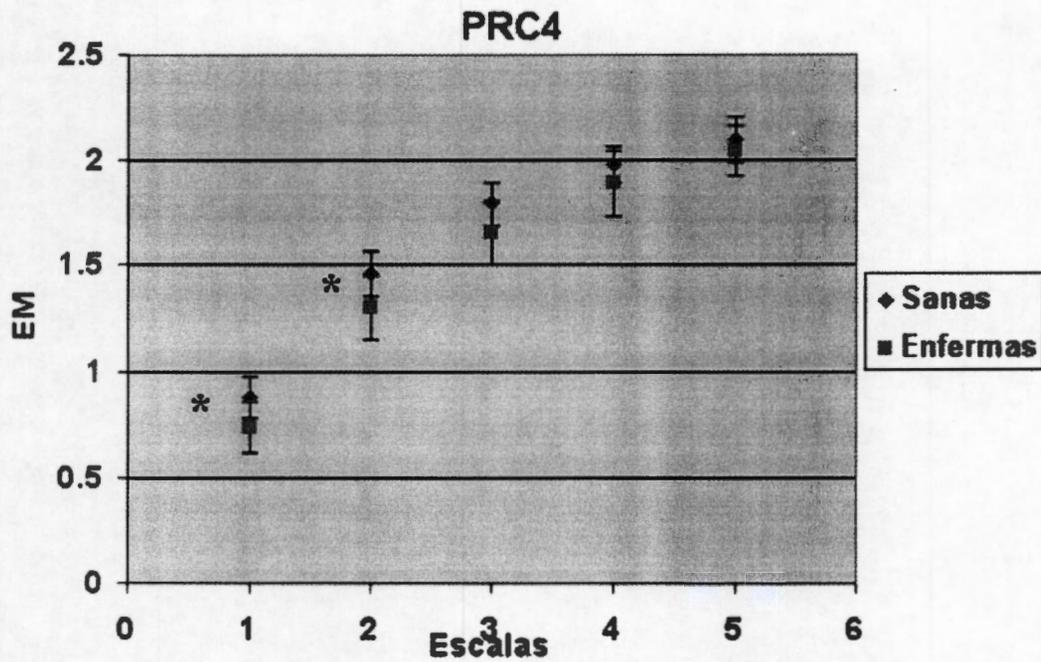


Figura VI.4. Entropía Multiescala para el sensor PRC4 durante la fase inspiratoria y valores de $m=1$ y $r=0.15$.

En las figuras VI.5 a VI.8 se muestran los resultados para los sensores PLC1, PRC1, PLC4 y PRC4 al utilizar valores de $m = 1$, $r = 0.15$ y 5 escalas, para la fase espiratoria. Como puede observarse, nuevamente el valor de la Entropía Muestrada es mayor para las mujeres sanas en comparación con el valor de la Entropía Muestrada para las enfermas. Al igual que en el caso de la fase inspiratoria para el sensor PRC1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las escalas.

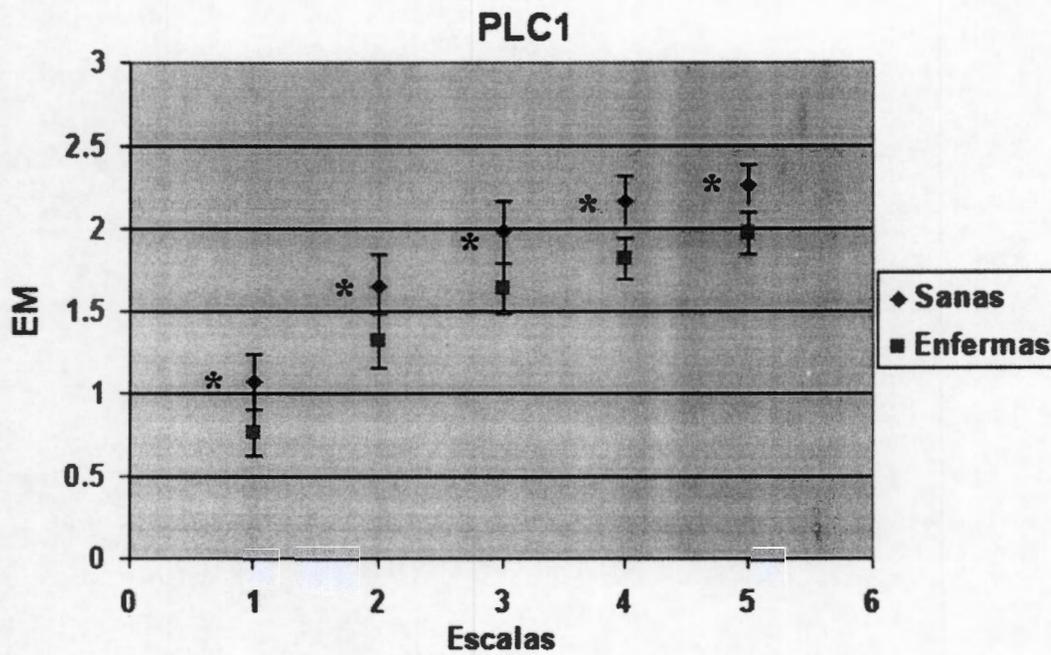


Figura VI.5. Entropía Multiescala para el sensor PLC1 durante la fase espiratoria y valores de $m=1$ y $r=0.15$.

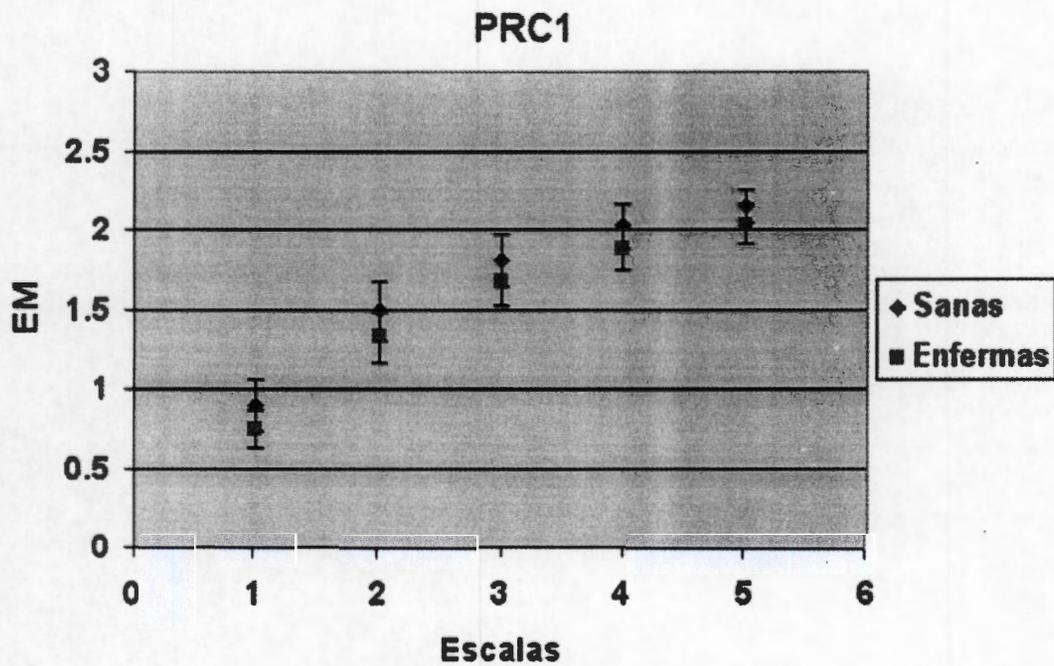


Figura VI.6. Entropía Multiescala para el sensor PRC1 durante la fase espiratoria y valores de $m=1$ y $r=0.15$.

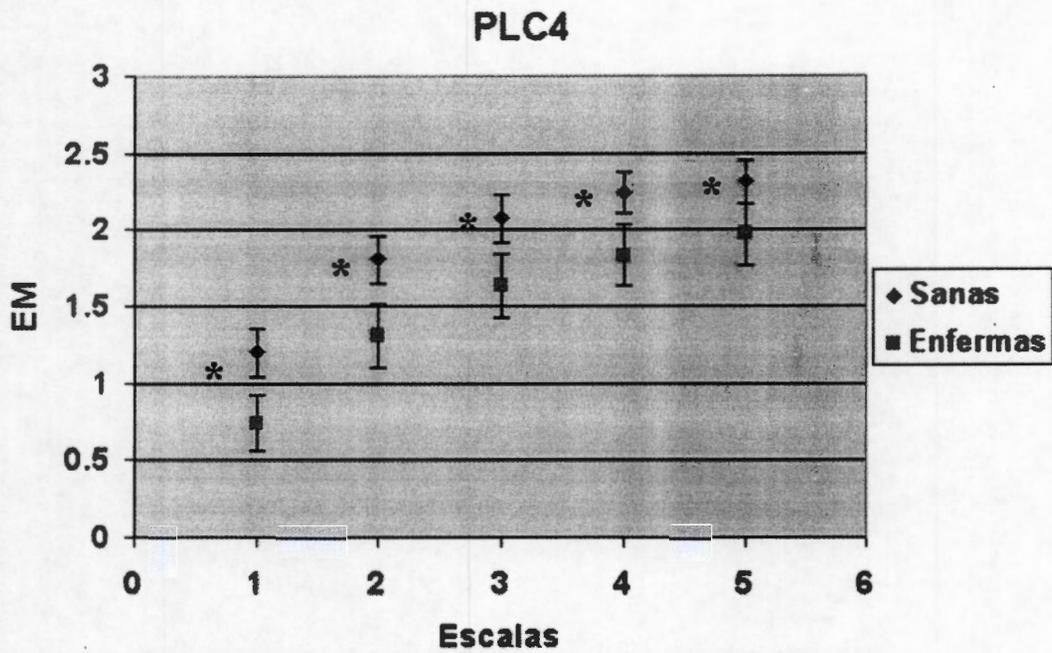


Figura VI.7. Entropía Multiescala para el sensor PLC4 durante la fase espiratoria y valores de $m=1$ y $r=0.15$.

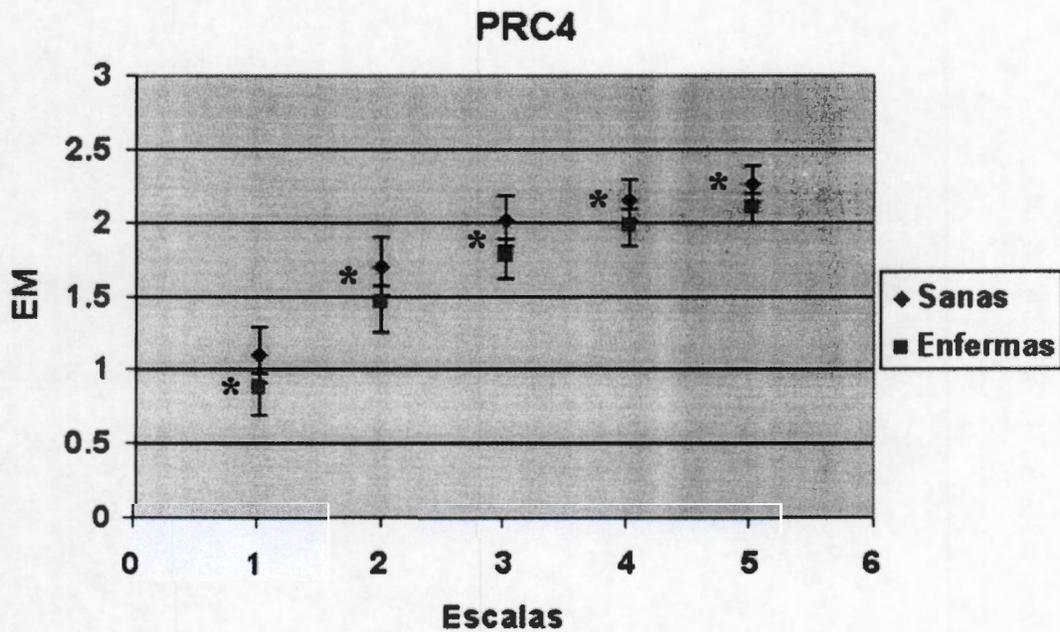


Figura VI.8. Entropía Multiescala para el sensor PRC4 durante la fase espiratoria y valores de $m=1$ y $r=0.15$.

En las figuras VI.9 a VI.12 se muestran los resultados para los sensores PLC1, PRC1, PLC4 y PRC4 al utilizar valores de $m = 2$, $r = 0.15$ y 4 escalas, para la fase inspiratoria.

Como puede observarse de las figuras es más evidente el decremento en la complejidad de la señal para las mujeres enfermas dado que un mayor número de escalas existe la condición de que el valor de la Entropía Muestreada es mayor para las mujeres sanas en comparación con el valor para las enfermas. Además, se conserva la situación de que únicamente para el sensor PRC1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, figura VI.10.

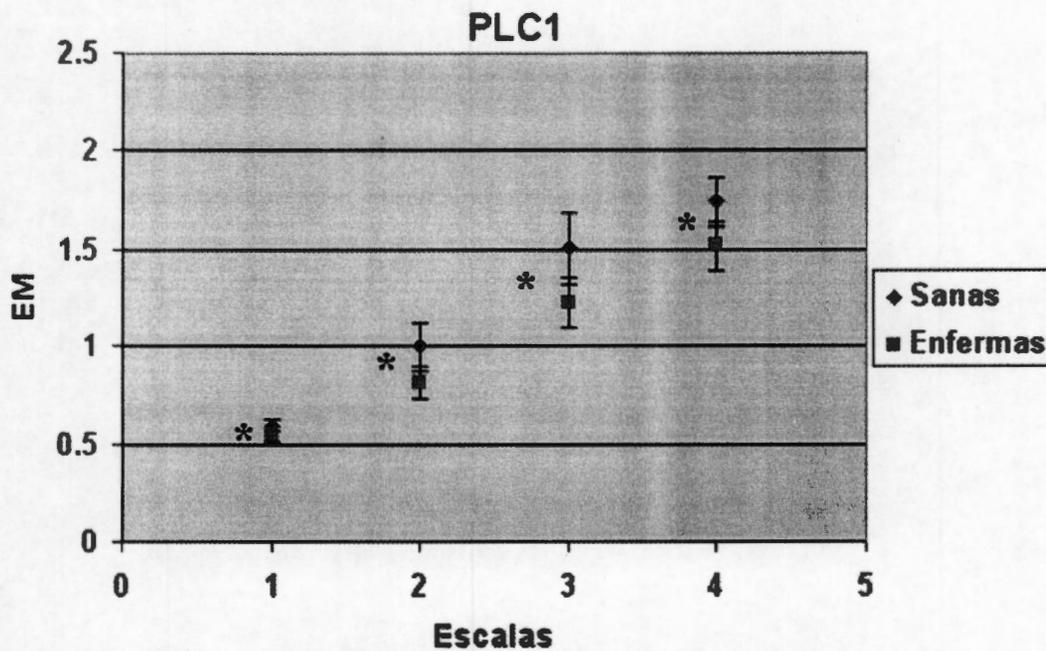


Figura VI.9. Entropía Multiescala para el sensor PLC1 durante la fase inspiratoria y valores de $m=2$ y $r=0.15$.

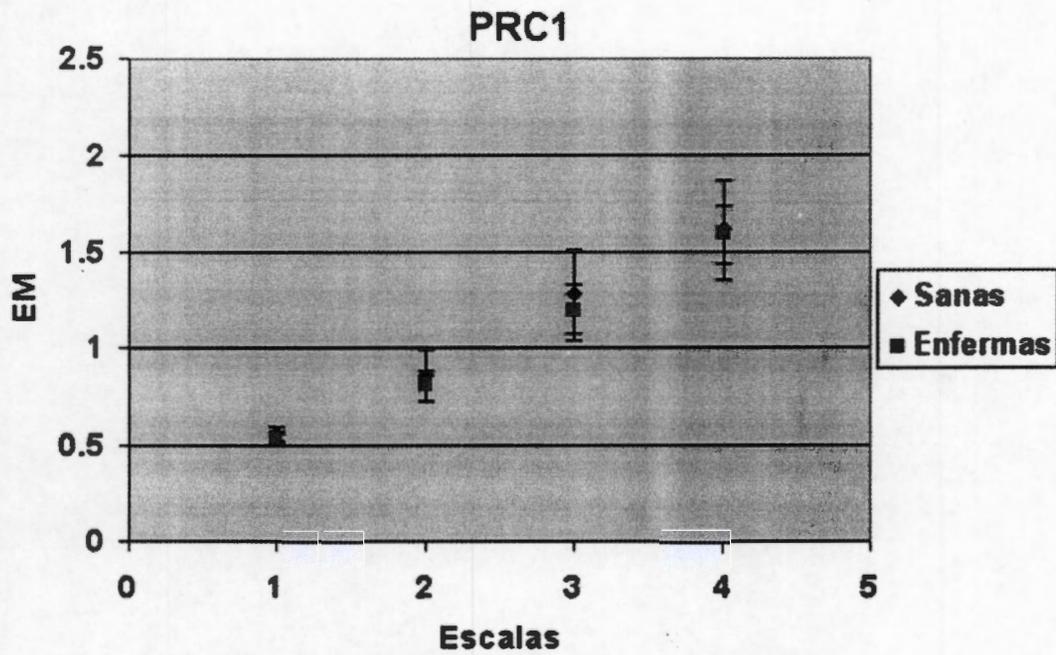


Figura VI.10. Entropía Multiescala para el sensor PRC1 durante la fase inspiratoria y valores de $m=2$ y $r=0.15$.

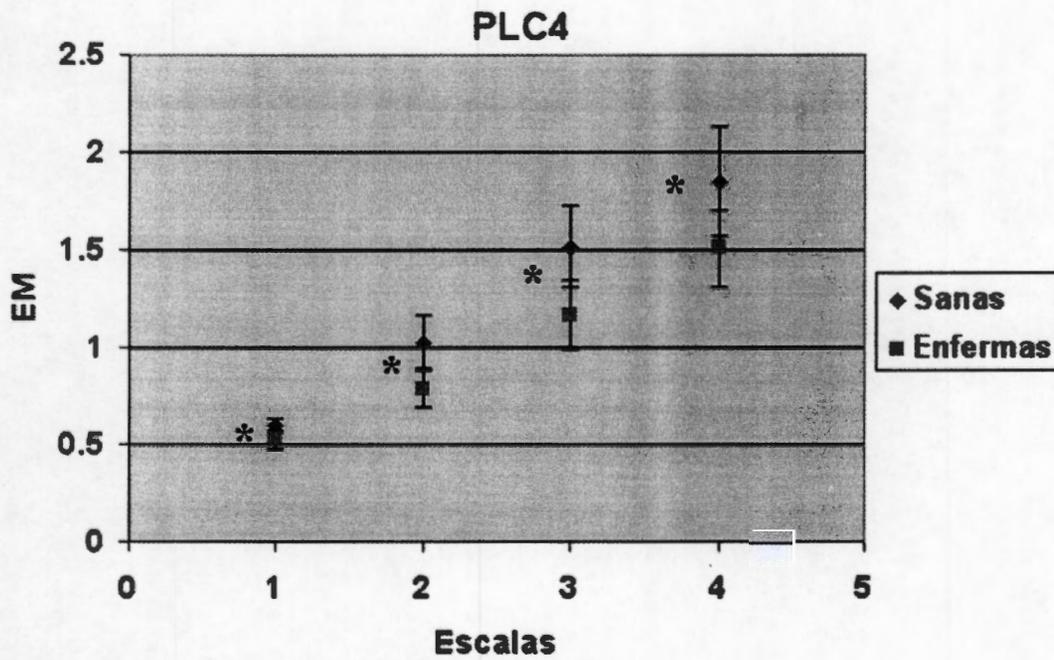


Figura VI.11. Entropía Multiescala para el sensor PLC4 durante la fase inspiratoria y valores de $m=2$ y $r=0.15$.

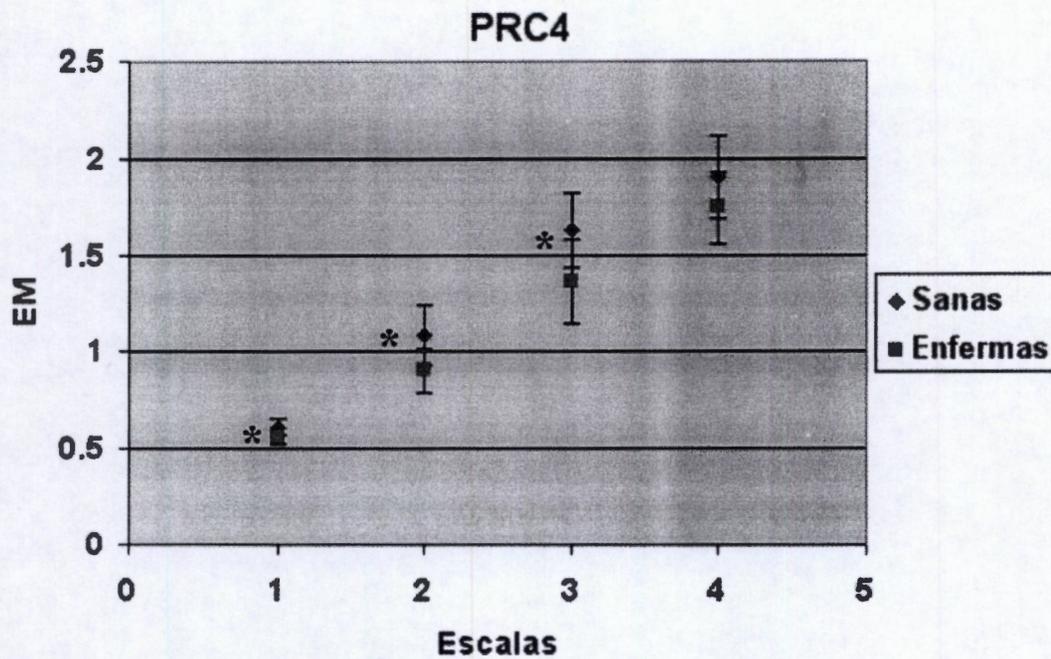


Figura VI.12. Entropía Multiescala para el sensor PRC4 durante la fase inspiratoria y valores de $m=2$ y $r=0.15$.

En las figuras VI.13 a VI.16 se muestran los resultados para la fase espiratoria para los sensores al utilizar los valores de $m = 2$, $r = 0.15$ y 4 escalas. Comentarios similares a los establecidos para la fase inspiratoria se mantienen; es decir, es más evidente el decremento en la complejidad de la señal para las mujeres enfermas dado que en todas las escalas existe la condición de que el valor de la Entropía Muestrada es mayor para las mujeres sanas en comparación con el valor para las enfermas. Además, se conserva la situación de que únicamente para el sensor PRC1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, figura VI.14. Más aún, se observa una mayor dispersión de los valores de Entropía Muestrada para el sensor PRC1.

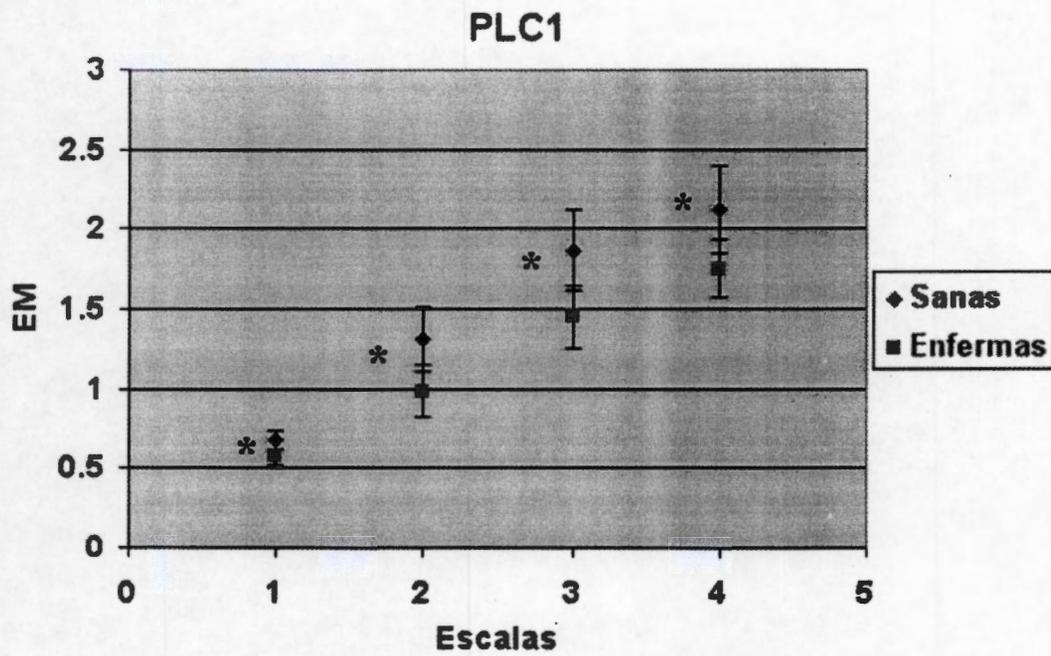


Figura VI.13. Entropía Multiescala para el sensor PLC1 durante la fase espiratoria y valores de $m=2$ y $r=0.15$.

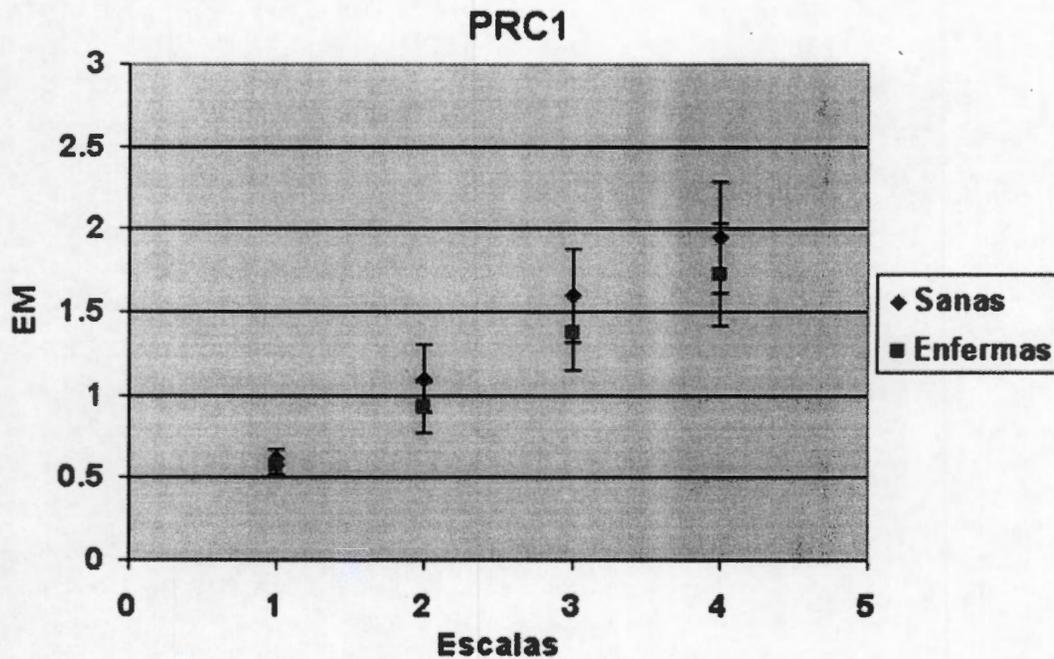


Figura VI.14. Entropía Multiescala para el sensor PRC1 durante la fase espiratoria y valores de $m=2$ y $r=0.15$.

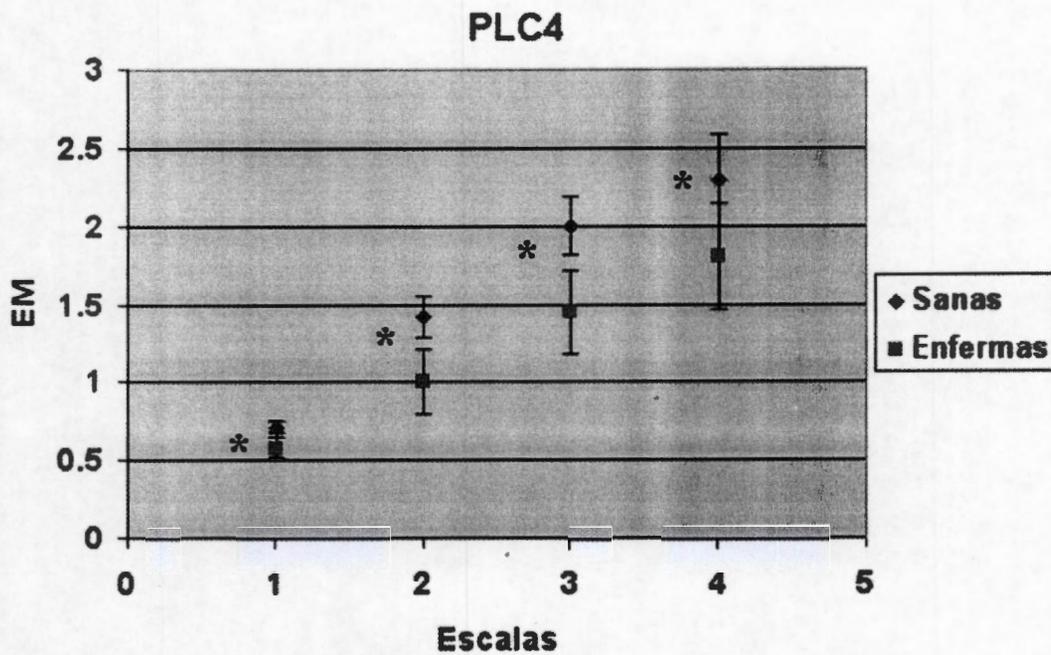


Figura VI.15. Entropía Multiescala para el sensor PLC4 durante la fase espiratoria y valores de $m=2$ y $r=0.15$.

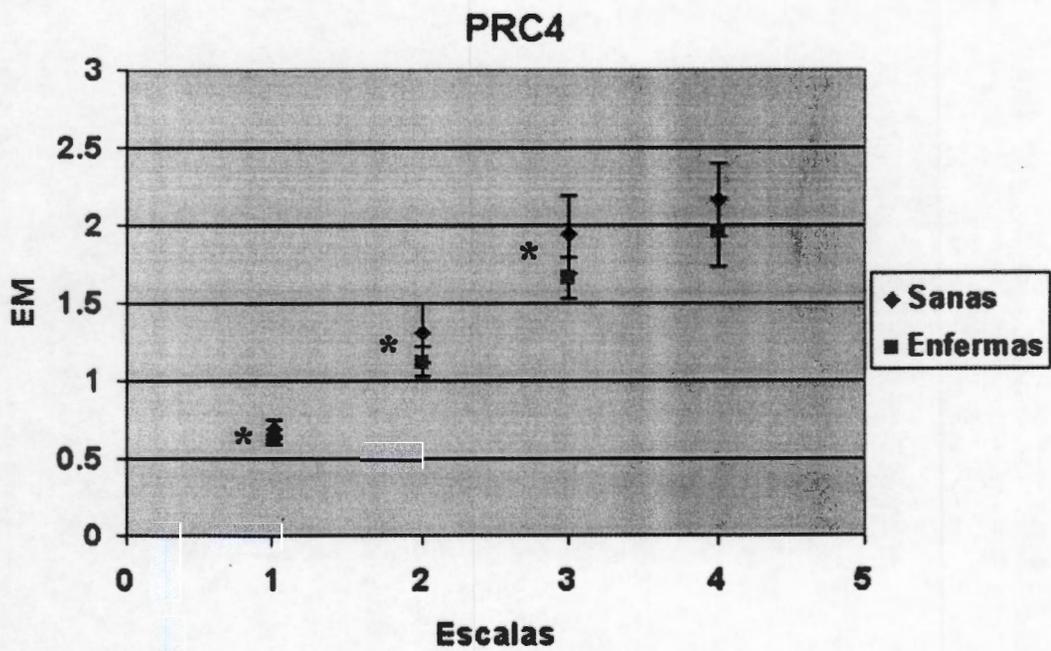


Figura VI.16. Entropía Multiescala para el sensor PRC4 durante la fase espiratoria y valores de $m=2$ y $r=0.15$.

En la tabla VI.XIV se presentan los valores de p al utilizar la entropía multiescala correspondientes a las figuras VI.1 a VI.4, con valores de $m=1$ y $r=0.15$, para la fase inspiratoria. En la tabla VI.XV se muestran los valores de p correspondientes a las figuras VI.5 a VI.8, para $m=1$ y $r=0.15$, para la fase espiratoria. En la tabla VI.XVI se indican los valores de p correspondientes a las figuras VI.9 a VI.12, para valores de $m=2$ y $r=0.15$, para la fase inspiratoria. Finalmente, la tabla VI.XVII muestra los valores de p correspondientes a las figuras VI.13 a VI.16, para valores de $m=2$ y $r=0.15$, para la fase espiratoria.

TABLA VI.XIV
VALORES DE p PARA LA ENTROPIA MULTIESCALA PARA LA FASE
INSPIRATORIA ($m=1, r=0.15$)

Escala	PLC1	PRC1	PLC4	PRC4
1	0.0077*	NS	0.0011*	0.023*
2	0.0053*	NS	0.0140*	0.032*
3	0.0100*	NS	0.0300*	NS
4	0.0085*	NS	NS	NS
5	NS	NS	NS	NS

*Diferencias significativas, $p < 0.05$, potencia entre 0.65 y 0.82

TABLA VI.XV
VALORES DE p PARA LA ENTROPIA MULTIESCALA PARA LA FASE
ESPIRATORIA ($m=1, r=0.15$)

Escala	PLC1	PRC1	PLC4	PRC4
1	0.0010*	NS	0.0002*	0.015*
2	0.0020*	NS	0.00006*	0.008*
3	0.0020*	NS	0.0003*	0.005*
4	0.0002*	NS	0.0003*	0.030*
5	0.0003*	NS	0.0020*	0.012*

*Diferencias significativas, $p < 0.05$, potencia > 0.95

TABLA VI.XVI
VALORES DE p PARA LA ENTROPIA MULTIESCALA PARA LA FASE
INSPIRATORIA ($m=2, r=0.15$)

Escala	PLC1	PRC1	PLC4	PRC4
1	0.002*	NS	0.004*	0.037*
2	0.004*	NS	0.0009*	0.018*
3	0.004*	NS	0.0032*	0.018*
4	0.002*	NS	0.0140*	NS

*Diferencias significativas, $p < 0.05$, potencia > 0.85

TABLA VI.XVII
VALORES DE p PARA LA ENTROPIA MULTIESCALA PARA LA FASE
ESPIRATORIA ($m=2, r=0.15$)

Escala	PLC1	PRC1	PLC4	PRC4
1	0.002*	NS	0.0003*	0.012*
2	0.003*	NS	0.00005*	0.03*
3	0.003*	NS	0.0003*	0.016*
4	0.007*	NS	0.004*	NS

*Diferencias significativas, $p < 0.05$, potencia > 0.83

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio de los sonidos pulmonares principalmente se ha enfocado a la caracterización (TEWA), detección y clasificación de los sonidos adventicios con el propósito de establecer diferencias entre la información acústica generada por un sujeto sano y un sujeto enfermo. En consecuencia, el análisis del sonido pulmonar de base "modificado", es decir, las alteraciones del sonido de base que se producen como consecuencia de los mecanismos subyacentes en una condición de enfermedad, permanecen como una línea de investigación abierta.

Si bien el diagnóstico de la anormalidad de los SP, mediante la auscultación tradicional, se realiza detectando la presencia de sonidos adventicios o sonidos agregados a los sonidos respiratorios, algunos estudios experimentales [1] y clínicos [2] señalan que el sonido de base, registrado electrónicamente, por sí mismo contiene información para diferenciar entre sonidos pulmonares normales y anormales. Además, otros estudios experimentales [3, 4] señalan que las características estructurales pulmonares influyen sobre las propiedades de transmisión de un sonido artificial introducido al pulmón. En dichos estudios se enfatiza que las propiedades de transmisión acústica pulmonar se modifican paulatinamente al cambiar la relación aire/tejido. En consecuencia, es de esperar que dependiendo del grado de evolución de la neumopatía, los sonidos pulmonares transmitidos muestren diferencias acústicas.

En el caso de las enfermedades intersticiales pulmonares, se conoce que primero se manifiesta el proceso inflamatorio y posteriormente, la fibrosis, de manera tal que al principio de la enfermedad es común asociarla a crepitancias gruesas, en tanto que en la etapa de fibrosis las crepitancias suelen ser de tipo fino. En la hipótesis de la presente tesis se asume que, dado que en las enfermedades intersticiales la estructura está alterada, los SPB pudieran expresar la anormalidad, independientemente de la presencia de sonidos adventicios. Nuestros resultados respaldan esta hipótesis y sugieren la posibilidad de la detección temprana de alteraciones pulmonares a través del análisis de los SPB; como lo indican Ploysonsang y Cols. [1]. Además, si ambos análisis de SP y el SPB fuesen implementados en algoritmos computacionales, se podría esperar una identificación más robusta de enfermedades pulmonares [2].

Cabe resaltar que las diferencias reportadas en los resultados de esta tesis corresponden a parametrizaciones de los sonidos pulmonares sólo factibles en registros digitales, que difícilmente pudieran obtenerse por auscultación acústica directa con el estetoscopio, lo cual realza la utilidad de la auscultación electrónica y de las técnicas de procesamiento de señales. Nótese también que los estudios de este tipo son controlados y asociados a la señal de flujo, de manera que el registro simultáneo sonido-flujo es fundamental [5]. En la práctica clínica es común no prestar atención al sonido pulmonar de base, además de que no se controla el flujo o éste se deja al albedrío del paciente. Además, es posible que en la práctica clínica se manejen flujos bajos (menores a 1.5 L/s), lo que dificulta la percepción de los sonidos de base alterados, dado que la intensidad del sonido pulmonar está directamente relacionada con la magnitud del flujo [6]. En el presente trabajo se estableció un protocolo para la adquisición de la información acústica con un flujo de 1.5 L/s y los resultados muestran que fue posible establecer diferencias acústicas entre el SPB de mujeres sanas y mujeres con NID. Dado que se encontraron diferencias significativas en la fase espiratoria y en la fase inspiratoria, se sugiere que es fundamental incorporar la información espiratoria en los diferentes análisis que se realicen con el propósito de establecer diferencias acústicas entre poblaciones sanas y enfermas.

VII.1 Parámetros en la frecuencia

Los resultados obtenidos a través de la técnica lineal de análisis espectral muestran diferencias significativas sólo en la frecuencia del percentil 95 (F95) para los sensores PLC1 y PLC4, durante la fase inspiratoria. Los resultados sugieren que la parametrización mediante frecuencias percentilares no es un procedimiento con la robustez suficiente para capturar los cambios de información acústica del sonido de base en condiciones de enfermedad, por lo menos en enfermedades de NID. Más aún, no obstante que durante la fase espiratoria se encontraron diferencias en varios parámetros y en varias localizaciones de los sensores, los SPB en esta fase respiratoria tuvieron una intensidad baja y por lo tanto, la relación señal a ruido fue también baja; situación que puede llevar a la desconfianza de los resultados dado el tipo de estimador que se utiliza para el espectro de potencia.

Adicionalmente, tanto en inspiración como en espiración, los parámetros AM y FAM mostraron cierta tendencia, de manera tal que comparando a las mujeres con NID contra las mujeres sanas, las primeras tendían a valores más altos de AM y más bajos de FAM. Sin embargo, la magnitud de la dispersión de AM y FAM limitó su utilidad, ya que en la mayor parte de los sensores las diferencias no fueron significativas.

Aun y cuando las frecuencias percentilares han sido ampliamente utilizadas en el campo de los sonidos pulmonares, en la presente investigación no se obtuvieron diferencias significativas que pudieran permitir una identificación confiable de las alteraciones pulmonares utilizando los segmentos seleccionados de sonido de base.

VII.2 Entropía espectral

Con la técnica de entropía espectral de Renyi se encontraron diferencias significativas para la fase inspiratoria en la posición PRC4 para cada valor del parámetro q . Para la fase espiratoria se encontraron diferencias significativas en PLC4 para todo q , mientras que para PRC4 se obtuvieron diferencias significativas para valores de $q = \{1.25, 1.50, 1.75\}$. Los resultados de la entropía espectral indican que en algunos de los sensores existe una mayor regularidad en las series de tiempo correspondientes, sugiriendo que efectivamente los sujetos enfermos, desde el concepto de irregularidad, son más regulares que los sujetos sanos. Sin embargo, los resultados no son concluyentes dado que no existe un comportamiento similar entre la fase inspiratoria y la espiratoria. Considerando que la entropía de Renyi es una de las formas de obtener información de entropía en el dominio de la frecuencia, es posible que se logre una mejor discriminación si se utilizan técnicas alternativas.

VII.3 Entropía muestreada

Cabe recordar que las variables r y m son parámetros que se establecen de forma empírica, por lo tanto, en el desarrollo de este trabajo se fijó el valor $m = 2$, mientras que para r se probaron tres valores, $r = \{0.1, 0.15, 0.2\}$. Los valores de r para los que se encontraron mayores diferencias significativas al momento de realizar la prueba t de Student fueron $r = 0.1$ y 0.15 . Es por ello que el análisis de resultados se enfoca en estos dos valores. La entropía muestreada, que es menos afectada por la amplitud y el tamaño

de las señales, fue más consistente para discriminar entre los SPB provenientes de sujetos sanos y de pacientes con NID. De hecho, diferencias significativas se encontraron en las mismas posiciones de los sensores y durante ambas fases del ciclo respiratorio.

En nuestros resultados, la entropía muestreada fue menor en pacientes con NID, sugiriendo mayor regularidad de la señal de sonido respiratorio que en los sujetos sanos, lo cual concuerda con observaciones hechas en otros campos de la biomédica, por ejemplo, en el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca [7]. Por lo anterior, podemos establecer que la técnica no lineal de entropía muestreada es más robusta en discriminar el sonido pulmonar de base “modificado” de pacientes con NID, en comparación con la técnica clásica lineal de parametrización en la frecuencia y con la técnica no lineal de entropía espectral.

VII.4 Entropía multiescala

La técnica de entropía multiescala, al igual que la entropía espectral y muestreada, no había sido aplicada al estudio de los sonidos respiratorios hasta el desarrollo del presente trabajo. Al ser una técnica que analiza la señal descomponiéndola en diferentes escalas los resultados proporcionan información de la complejidad de la señal, concepto que ayuda a evitar las desventajas de las técnicas concebidas para estudiar la aleatoriedad de la señal.

Con la entropía multiescala se encontraron diferencias significativas tanto en la fase inspiratoria como en la fase espiratoria para los sensores PLC1, PLC4 y PRC4. Además, los valores obtenidos para los paciente fueron de valor más bajo que los obtenidos para los sujetos sanos, hecho que establece que en las señales de los pacientes con NID existe pérdida de complejidad debido a la presencia de la enfermedad, resultado que concuerda con las hipótesis establecidas por otros autores [9]. La técnica de entropía multiescala confirma en dos sentidos los resultados obtenidos por la técnica de entropía muestreada: primero, confirma el hecho de que en los sensores PLC1, PLC4 y PRC4 existen cambios del sonido pulmonar de base en mujeres con NID que se mantienen en diferentes escalas de tiempo y; segundo, que en el sensor PRC1 no existen modificaciones del sonido de base, como lo confirman los valores a diferentes escalas.

VII.5 Consideraciones finales

Los resultados de este trabajo de tesis demuestran que existen modificaciones del sonido pulmonar de base en las NID y que las técnicas de procesamiento del tipo no lineal son más robustas para discriminar las diferencias de información acústica. La técnica no lineal de entropía multiescala se mostró como una técnica de procesamiento que permite efectivamente comprobar la pérdida de complejidad de la información en señales asociadas con sujetos enfermos.

Cabe señalar que el sonido pulmonar de base, en ausencia de sonidos adventicios, corresponde al sonido pulmonar ventilatorio. Dicho sonido pulmonar ventilatorio pasa comúnmente desapercibido por el médico al auscultar con el estetoscopio acústico y éste generalmente se enfoca a tratar de escuchar sonidos agregados que indiquen anormalidad pulmonar. Los resultados de la presente tesis indican la relevancia del procesamiento digital de la señal de fononeumografía, ya que el análisis computacional del sonido pulmonar ventilatorio, con herramientas de procesamiento no-lineales, podría permitir la detección de alteraciones en la estructura pulmonar en etapas tempranas de patología o cuando dicha alteración aún no se manifiesta clínicamente con el estetoscopio acústico o con sonidos adventicios registrables.

Una limitación de la presente investigación fue el número de sujetos y en trabajos futuros, se tendrá que confirmar los hallazgos obtenidos en una población mayor y con diferentes grados de severidad de la enfermedad así como en diferentes patologías. Otra limitación es el uso experimental de un sólo valor de flujo respiratorio y sería interesante determinar la influencia del flujo en el grado de alteración del sonido pulmonar de base. Además, considerando el peso de las pacientes y su problema restrictivo, aún al flujo manejado de 1.5 L/s, es predecible un volumen intratorácico menor al momento de la evaluación acústica, que probablemente fue un factor agregado a la alteración estructural del parénquima que influyó en los resultados obtenidos. Aunque se contó con datos espirométricos que claramente indican la disminución de la capacidad vital forzada, desafortunadamente no se realizaron mediciones de volumen residual, capacidad residual funcional ni capacidad pulmonar total.

VII.6 Conclusión

Finalmente, concluimos que a un flujo respiratorio aproximado de 1.5 L/s, las características lineales y principalmente las no-lineales de los sonidos pulmonares de base sugieren que los pacientes con neumopatía intersticial difusa presentan mayor intensidad de los sonidos, menor frecuencia en bandas de energía espectral, mayor regularidad y menor complejidad en la estructura del sonido. Por lo tanto, durante la auscultación de un paciente, o en registros de sonidos pulmonares, habrá que considerar no sólo el análisis de los sonidos adventicios sino también el análisis del sonido pulmonar de base, o ventilatorio, ya que éste también proporciona información clínicamente útil.

Además, un hallazgo importante en esta tesis es que no únicamente la fase inspiratoria se debe considerar en el análisis de la NID. Es decir, la fase espiratoria contiene información relevante para la discriminación entre sujetos sanos y enfermos. En consecuencia, en el diagnóstico clínico de la NID se deberá incluir información acústica de ambas fases respiratorias.

Es importante reconocer ciertas limitaciones en el presente trabajo: (a) un número reducido de sujetos, (b) únicamente se analizaron la información acústica de cuatro posiciones sobre el tórax, (c) no se realizó un análisis para determinar lo robusto de las técnicas para una detección temprana de la NID, (d) sólo se incluyó una patología (NID) y (e) el protocolo de adquisición sólo considero un valor de flujo respiratorio. Finalmente, y con base en nuestra revisión bibliográfica, es relevante indicar que este trabajo representa el primer intento formal en aplicar técnicas lineales y no lineales para obtener información acústica que permita discriminar entre sujetos sanos y enfermos utilizando únicamente el sonido pulmonar de base.

Referencias

- [1] Y. Ploysongsang, R.P. Michel, A Rossi, L. Zocchi, J. Milic-Emili, N.C. Staub, "Early detection of pulmonary congestion and edema in dogs by using lung sounds", *J. Appl. Physiol.* Vol. 66, pp. 2061-2070, 1989.
- [2] G. Martínez, T. Aljama, R. González, S. Charleston-Villalobos, G. ChiLem; "Computerized classification of normal and abnormal lung sounds by multivariate linear autoregressive model", *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, No. 6, pp. 5999-6002, 2005.
- [3] P. Piirilä, A.R. Sovijärvi, "Crackles: recording, analysis and clinical significance", *Eur. Respir J.*, Vol. 10, pp. 2139-2148, 1995.
- [4] A. R. Sovijärvi, L. P. Malmberg, G. Charbonneau, J. Vanderschoot, F. Dalmaso, C. Sacco, M. Rossi, J. E. Earis, "Characteristics of breath sound and adventitious respiratory sounds", *Eur. Resp. Rev.* Vol. 10, pp. 591-596, 2000.
- [5] E.F. Banaszak, R.C. Kory, G.L. Snider, "Phonopneumography", *Am. Rev. Respir. Dis.*, Vol. 107, pp. 449-455, 1973.
- [6] N. Gavriely, D.W. Cugell, "Airflow effects on amplitude and spectral content of normal breath sounds". *J. Appl. Physiol.* Vol 80, pp. 5-13, 1996.
- [7] J.S. Richman, and J.R. Moonman, "Physiological time' series analysis using aproximate entropy and sample entropy ", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol. 278, pp. H2039-H2049, 2000.
- [8] J. Poza, R. Hornero, D. Abásolo, A. Fernández, J. Escudero, Analysis of Spontaneous MEG Activity in Patients with Alzheimer's Disease using Spectral Entropies, *Proc. Of the 29 th Annual International Confence of the IEEE EMBS, Cité Internationale, Lyon, France August 2007.*
- [9] M. Costa, A.L. Golberger, and C.K. Peng, "Multiscale entropy analysis of biological signal," *Physical Rev. E*, Vol. 71, pp. 1-18, 2005.

ANEXO

Participaciones en Congresos

30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Vancouver, Canadá. Agosto de 2008, bajo el título de:

“Base Lung Sound in Diffuse Interstitial Pneumonia Analyzed by Linear and Nonlinear Techniques”

Base Lung Sound in Diffuse Interstitial Pneumonia Analyzed by Linear and Nonlinear Techniques

L. Albuérne-Sánchez, S. Charleston-Villalobos, R. González-Camarena, G. Chi-Lem, J. G. Carrillo, and T. Aljama-Corrales

Abstract—Abnormal lung sounds in diffuse interstitial pneumonia have been characterized by the presence of crackles. However, few attempts have tried to analyze the sound where crackles are immersed. In this work base lung sounds (BLS) were analyzed by linear and nonlinear techniques to find possible differences between normal subjects and patients with diffuse interstitial pneumonia. In both groups, segments of lung sounds (crackles absent) and segments of BLS (lung sound in between crackles) were analyzed from acquired lung sounds from four points at the posterior chest, two apical and two basal. In this study, 8 healthy subjects and 8 patients participated and BLS were analyzed by spectral percentiles and sample entropy. Although spectral percentiles and sample entropy (SampEn) tended to be lower in the group of patients, statistical differences ($p < 0.05$) between normal subjects and patients were found in BLS at the left hemithorax at basal and apical regions, while at the right hemithorax significant differences were found only at the basal region using the nonlinear technique. We conclude that in respect to normal subjects, BLS of patients with diffuse interstitial pneumonia present differences as assessed by SampEn, so that BLS by itself provides useful information. Moreover, it seems that nonlinear technique did a better discrimination of abnormal BLS than spectral percentile parameters.

I. INTRODUCTION

Lung sounds (LS) have been defined as those sounds "heard or detected over the chest wall, including breath sounds and adventitious sounds" [1]. From a clinical point of view, the utility of chest auscultation, however, have been focused mainly to adventitious sound [2], as this approach has ensued apparently good results to discriminate common pulmonary diseases [3]. However, other studies have suggested that breathing sounds, or the base lung sound (BLS) where the adventitious sounds are immersed, may contains also relevant information as the frequency

L. Albuérne-Sánchez is a Master student of the Biomedical Engineering Program, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City 09340, Mexico (e-mail: li_alsa@yahoo.com.mx).

S. Charleston-Villalobos is with the Electrical Engineering Department, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City 09340, Mexico (email: schv@xanum.uam.mx).

R. González-Camarena is with the Health Science Department, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City 09340, Mexico (email: rgc@xanum.uam.mx).

G. Chi-Lem is with the National Institute of Respiratory Diseases, Mexico City, Mexico (email: gchilem@iner.gob.mx)

J. G. Carrillo is with the National Institute of Respiratory Diseases, Mexico City, Mexico (email: memo2carrillo@hotmail.com)

T. Aljama-Corrales is with the Electrical Engineering Department, Universidad Autónoma Metropolitana, Mexico City 09340, Mexico (corresponding author email: alja@xanum.uam.mx).

spectrum of the lung sounds may change during the disease process, before adventitious sounds appear [4,5]. According to Ploysonsang, *et al.* [5], in a model of pulmonary congestion and edema in dogs, LS information was useful for early detection of lung alterations and to understand the physiopathology of the lung.

Although abnormal LS have been reported in obstructive diseases, before wheezes sounds are present, [6,7], there are no studies exploring LS in restrictive diseases, particularly in subjects with pulmonary fibrosis where the crackles analysis approach remains [2, 8, 9]. More recently, Martinez *et al.* [10] evaluated the capacity of a classification scheme using multichannel LS recordings to distinguish between normal and abnormal sounds in diffuse interstitial pneumonia (DIP). These authors found that even when LS in extensive areas of the chest were absent of crackles, the classification scheme showed an acceptable performance (~85%) to detect healthy and ill subjects. Therefore, they suggested that BLS by itself might contain enough information to separate normal and abnormal sounds.

In an attempt to explore this hypothesis, using linear and nonlinear techniques, in the present work we avoided crackles and focused only in the characteristic of LS or BLS in order to determine possible acoustic differences between healthy subjects and patients with diffuse interstitial pneumonia.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Subjects and lung sound recordings.

16 female subjects participated in the study, 8 healthy non-smokers used as control (age 63.4 ± 6.7 years, weight 74.25 ± 14.41 kg, and height 162 ± 8.0 cm) and 8 patients with diffuse interstitial pneumonia (age 65.4 ± 6.8 years, weight 61.93 ± 10.94 kg, and height 156 ± 10.0 cm). All subjects were volunteers and signed an informed consent according to the Helsinki Declaration. Healthy subjects were invited to participate in the acoustical study and their health status was determined through clinical history, spirometry, ECG and X-ray. Ill subjects were also invited to participate in the acoustical study, after the diagnosis strongly suggested diffuse interstitial pneumonia, according to an established protocol at the National Institute of Respiratory Diseases. Such protocol included an extensive clinical history, X-ray, pulmonary function tests, challenge tests, and HRCAT. The acoustical study was done before they underwent pulmonary biopsy and initiated the corresponding treatment.

LS were acquired for 15 seconds in a sound proof room, while subjects were seated, wearing a nose clip and breathing as close as possible at 1.5 L/s. In case of ill subjects, supplemental oxygen was removed only at the moment of the acoustical study.

Although the protocol for the acoustical study included 25 sensors in an array of 5x5 at the Posterior chest, in the present study we used only four recordings, representative of both hemithorax (Left and Right), and the apical and basal regions (rows number 1 and 4). Therefore, for each subject the sensors position of the four analyzed recordings were PLC1, PRC1, PLC4 and PRC4, in according to the nomenclature described by Charleston *et al.* [11,12].

Sensors were subminiature electret microphones (Knowles 1834, USA) inserted in an air coupler of nylamid and attached to the chest with double-side adhesive discs. Airflow was measured with a calibrated Fleish pneumotachometer and displayed on a monitor in front of the subjects to facilitate controlled breathing. Also, a channel for ECG was recorded. All signals were sampled at 10 KHz and digitized with an A/D converter (Model 6071, National Instruments, USA) of 12 bits and 64 channels.

B. Signal processing and analysis

LS recordings were band pass filtered between 75 to 1000 Hz to minimize noise generated by mechanical activity of heart and muscles or by skin friction.

LS recordings of normal and ill subjects were visually displayed and analyzed to detect artifacts and adventitious sounds (crackles, squawks and wheezes). Crackles were identified according to the IDW (initial deflection width), 2CD (duration of the first two cycles), and LDW (the largest deflection width) as proposed by other authors [13,14]. Wheezes and squawks were considered whenever a continuous sinusoidal pattern higher than 50 milliseconds long was observed [9]. Based on this visual analysis, segments of $N=500$ samples (50 milliseconds) with neither, artifacts, crackles or other adventitious sounds, were selected from both respiratory phases, inspiratory and expiratory. As one representative segment was derived from each phase, a total of 4 to 6 selected segments for each recording were processed by linear and nonlinear techniques to obtain both kind of parameters, spectral and sample entropy (SampEn).

Power spectral density was estimated by an autoregressive (AR) model as:

$$\hat{S}_x(e^{j\omega}) = \frac{\sigma^2}{\left| 1 + \sum_{i=1}^p a_i e^{-j\omega i} \right|^2} \quad (1)$$

A model order of 4 was selected according to the Akaike criterion. Spectral parameters were computed as the peak of maximal amplitude (MA) in arbitrary units, the frequency of maximal amplitude (FMA) in Hertz, and the frequencies at percentiles 25 (F25), 50 (F50), 75 (F75), and 95 (F95) of the total spectral energy in the frequency range up to 1000 Hz.

SampEn was computed as described elsewhere [15] for time series of N samples $X = x(1), x(2), \dots, x(N)$ as:

$$\text{SampEn}(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \left[-\ln \frac{A_m(r)}{B_m(r)} \right], \quad (2)$$

which was estimated as:

$$\text{SampEn}(m, r, N) = -\ln \frac{A_m(r)}{B_m(r)}, \quad (3)$$

where the vector size m and the tolerance window r were explored for $m = 2.0$ and $r = \{0.1, 0.15, 0.2\}$. Since $r = 0.1$ gave more evident differences between healthy and ill subjects, here SampEn is reported only under such condition.

C. Statistical analysis

Normal distribution of the data was tested by the Kolmogorov-Smirnov test and, as spectral frequency parameters did not cover normality, they underwent logarithmic correction. For each analyzed segment, mean and standard deviation (s.d.) of spectral and sample entropy parameters were obtained. Statistical comparisons of means were done between healthy and interstitial subjects by the Student's t test for independent samples, and a significant level of $p < 0.05$ was considered.

III. RESULTS

A. General comparisons

There were none significant differences between healthy and ill subjects for age and height, but ill subjects tended to lower weights, which were statistically nonsignificant ($p > 0.05$). Important differences ($p < 0.05$) were found in the pulmonary function test, where ill subjects showed hypoxemia and the typical restrictive pattern, supported by the X-ray and HRCAT. Few days after the acoustical study of ill subjects, the pulmonary biopsy report confirmed the diagnosis of extrinsic allergic alveolitis in six, and idiopathic pulmonary fibrosis in two, all of them with moderate to severe fibrosis.

B. Spectral parameters

Tables I and II depict the means and s.d. of spectral parameters for inspiratory and expiratory segments of BLS, respectively. As expected in LS recordings, and compared with inspiratory phases, the sound intensity (MA) was lower for expiratory phases in both subjects, healthy and ill, but in general, the two respiratory phases showed large MA dispersion in relation to the means. Although MA tended to be higher in ill subjects, the difference was significant only for PRC4 ($p < 0.05$). FMA was around 190 Hz in all sensor position and both groups, except during expiration for healthy subjects in PLC1, PLC4 and PRC4, where higher values (> 300 Hz) and larger dispersion (~ 200 Hz) were observed during expiration (see Table II).

TABLE I
SPECTRAL PARAMETERS OF BASE LUNG SOUNDS FROM DIFFERENT SENSORS POSITION, DURING INSPIRATORY FLOW, AND FROM CONTROL SUBJECTS (HEALTHY, n=8) AND DIFFUSE INTERSTITIAL PNEUMONIA PATIENTS (INTERST, n=8)

Sensor position	MA a.u.		FMA Hz		F25 Hz		F50 Hz		F75 Hz		F95 Hz	
	Healthy	Interst	Healthy	Interst	Healthy	Interst	Healthy	Interst	Healthy	Interst	Healthy	Interst
PLC1	0.85 (0.89)	1.50 (1.32)	191.7 (20.5)	181.7 (15.5)	178.0 (21.8)	169.1 (16.6)	189.7 (21.8)	178.9 (15.6)	202.5 (22.3)	188.9 (15.1)	607.2 (170.4)	355.7* (144.4)
PRC1	1.72 (1.50)	2.33 (3.14)	197.1 (25.6)	186.5 (14.1)	184.3 (25.4)	171.6 (14.5)	194.6 (25.6)	184.0 (13.6)	204.9 (27.0)	195.8 (14.4)	466.8 (192.5)	429.9 (104.5)
PLC4	0.85 (0.89)	1.50 (1.32)	189.5 (12.9)	188.4 (24.8)	173.6 (13.9)	176.1 (23.4)	188.1 (14.5)	186.5 (24.3)	206.90 (22.4)	196.8 (27.9)	601.8 (177.3)	367.1* (142.9)
PRC4	0.59 (0.53)	2.23* (2.71)	215.3 (40.2)	189.7 (23.5)	183.0 (16.7)	175.2 (21.2)	200.7 (16.3)	187.3 (24.2)	234.8 (37.4)	200.6 (29.3)	717.0 (102.2)	510.3 (214.5)

Values as mean (s.d.). Sensor position: P = posterior surface; L or R = left or right hemithorax; C = midclavicular line projection; 1 or 4 = row number from the reference at the prominent of the 7th vertebra, 5 cm each row. MA = maximal amplitude (in arbitrary units) of the PSD; FMA = frequency of maximal amplitude; Fxx = frequency at the xx percentile of the spectral energy.

* Significant statistical differences ($p < 0.05$) when compared with control values.

The comparison between healthy and interstitial patients during the inspiratory phase showed that spectral parameters F25, F50 and F75 were similar ($p > 0.05$), whereas F95 presented statistical differences for the sensors position PLC1 and PLC4. However, F95 presented great dispersion of values (see Table I).

During expiration, spectral parameters F25, F50, and F75 gave statistical differences ($p < 0.05$) for PLC1, PLC4 and PRC4, where interstitial patients had lower frequencies than healthy subjects did. Although F75 gave statistical differences the increment in the dispersion of values was evident. Regarding F95, despite the dispersion was even more evident, it also reached statistical significance for PRC1 and PLC4 (see Table II).

B. Sample Entropy parameter

In case of SampEn, Table III illustrates the comparison between healthy subjects and diffuse interstitial pneumonia patients, during both breathing phases, inspiratory and expiratory. In both phases, significant differences ($p < 0.05$)

were observed between the two groups for PLC1, PLC4 and PRC4, as ill subjects provided lower values in SampEn than healthy subjects did.

IV. DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The main findings of the present study were that spectral analysis of BLS during expiration, and SampEn during both breathing phases, inspiratory and expiratory, differentiate between healthy and DIP patients.

Traditionally, the diagnosis of LS abnormality by auscultation has been established through the detection of adventitious sounds or sounds added to the breathing sounds [1]. On the other side, some experimental [5] and clinical studies [4, 10] have suggested that breathing sound by itself contains differentiable information between normal and abnormal lung sound. In the case of pulmonary interstitial diseases, it is known that inflammation manifest first and fibrosis later, so that at the beginning of the inflammation process crackles could be not present or be of coarse type whereas at last, during fibrosis, the lung structure has also

TABLE II
SPECTRAL PARAMETERS OF BASE LUNG SOUNDS FROM DIFFERENT SENSORS POSITION, DURING EXPIRATORY FLOW, AND FROM CONTROL SUBJECTS (HEALTHY, n=8) AND DIFFUSE INTERSTITIAL PNEUMONIA PATIENTS (INTERST, n=8).

Sensor position	MA a.u.		FMA Hz		F25 Hz		F50 Hz		F75 Hz		F95 Hz	
	Healthy	Interst	Healthy	Interst	Healthy	Interst	Healthy	Interst	Healthy	Interst	Healthy	Interst
PLC1	0.25 (0.43)	0.62 (0.84)	316.3 (177.7)	189.2 (39.2)	190.5 (23.37)	157.4* (20.5)	213.8 (26.8)	171.4* (17.9)	332.7 (155.7)	200.4* (39.1)	749.3 (102.4)	589.6 (223.9)
PRC1	1.04 (2.07)	2.72 (3.05)	212.0 (32.9)	182.4 (21.1)	182.7 (18.6)	167.3 (21.2)	199.3 (19.4)	180.3 (21.9)	228.8 (39.9)	193.8 (24.7)	689.3 (187.0)	491.6* (203.7)
PLC4	0.25 (0.43)	0.62 (0.84)	535.3 (242.0)	177.8* (50.8)	202.7 (36.9)	146.3* (27.8)	235.8 (40.4)	163.5* (27.4)	487.7 (211.3)	186.3* (41.8)	798.7 (46.9)	499.5* (245.7)
PRC4	0.28 (0.34)	0.98 (1.45)	386.3 (243.6)	185.2* (18.0)	200.0 (31.2)	166.6* (17.7)	228.6 (38.9)	184.0* (18.8)	399.5 (208.2)	211.1* (36.9)	787.1 (33.6)	683.0 (199.5)

Values as mean (s.d.). Sensor position: P = posterior surface; L or R = left or right hemithorax; C = midclavicular line projection; 1 or 4 = row number from the reference at the prominent of the 7th vertebra, 5 cm each row. MA = maximal amplitude in arbitrary units (a.u.) of the PSD; FMA = frequency of maximal amplitude; Fxx = frequency at the xx percentile of the spectral energy.

* Significant statistical differences ($p < 0.05$) when compared with control values.

TABLE III
 SAMPLE ENTROPY ($r = 0.1$, $m = 2.0$) FOR CONTROL SUBJECTS
 (HEALTHY, $n=8$) AND DIFFUSE INTERSTITIAL PNEUMONIA
 PATIENTS (INTERST, $n=8$)

Sensor Position	Inspiration		Expiration	
	Healthy	Interst	Healthy	Interst
PLC1	0.68 (0.04)	0.62* (0.03)	0.82 (0.08)	0.67* (0.06)
PRC1	0.63 (0.05)	0.61 (0.03)	0.72 (0.08)	0.65 (0.06)
PLC4	0.69 (0.05)	0.60* (0.05)	0.88 (0.06)	0.68* (0.09)
PRC4	0.72 (0.06)	0.64* (0.05)	0.82 (0.09)	0.72* (0.05)

* Significant statistical differences ($p < 0.05$).

changed and the crackles usually are of fine type. The hypothesis of the present study assumed that, since in interstitial diseases the structure is altered, BLS could convey the abnormality, independently of the crackles. Our results sustain this point of view and support the possibility of early detection of lung alterations by BLS analysis as suggested by Ploysongsang *et al.* [5]. Furthermore, if both analysis of LS, BLS plus adventitious sounds, are implemented in computational algorithms, we could expect a more robust classification of pulmonary diseases [10].

However, we should note that spectral analysis seems unconvincing for this purpose, as during the inspiratory phase did not reach statistical significance, while during expiratory phase it was different only for F95. It is worthy to note that although BLS during expiration presented differences, expiration signal had a very low intensity. Hence, the SNR was also low and F95, which represent the highest limit of the bandwidth, could be mistaken. Additionally, FMA was similar between the studied groups and, although MA tended to be higher in DIP patients, the magnitude of MA dispersion precludes its utility.

On the other side, SampEn which is less affected by the amplitude and the length of the signal was more consistent to discriminate between the BLS coming from healthy and DIP patients. In fact, the same statistical differences were found for the same sensor positions and during both phases of the breathing cycle. In our results, SampEn was lower in DIP patients, suggesting more regularity than healthy subjects, which is in accordance with observations made in other pathologies where sick patients also tend to present more regularity than normal subjects [15]. Therefore, we assume that SampEn and perhaps other nonlinear techniques are adequate tools for discriminating normal and abnormal BLS in DIP patients.

Finally, we conclude that in respect to normal subjects, BLS of patients with diffuse interstitial pneumonia is different as assessed by sample entropy analysis, so that BLS by itself provides useful information.

REFERENCES

- [1] A.R.A. Sovijärvi, F. Dalmaso, J. Vanderschoot, L.P. Malberg, G. Righini, S.A.T. Stoneman, "Definition of terms for applications of respiratory sounds", *Eur. Respir. Rev.* Vol. 10, pp. 597-610, 2000.
- [2] H. Pasterkamp, S. Kraman, G. Wodicka, "Respiratory Sounds: Advances beyond the stethoscope", *Am. J. Respir Crit. Care Med.* Vol. 156, pp. 974-987, 1997.
- [3] P.E. Bettencourt, E.A. del Bono, D. Spiegelman, E. Hertzmark, R.L.H. Murphy Jr. "Clinical utility of chest auscultation in common pulmonary diseases", *Am. J. Respir Crit. Care Med.* Vol. 150, pp. 1291-1297, 1994.
- [4] R. B. Urquhart, J. McGhee, J. E. S. McCleod, S. W. Banham, F. Moran, "The Diagnostic Value of Pulmonary Sounds: A Preliminary Study by Computer-Aided Analysis", *Comput. Biol. Med.* Vol. 11 No. 3, pp. 129-139, 1981.
- [5] Y. Ploysongsang, R.P. Michel, A. Rossi, L. Zocchi, J. Milic-Emili, N.C. Staub, "Early detection of pulmonary congestion and edema in dogs by using lung sounds", *J. Appl. Physiol.* Vol. 66, pp. 2061-2070, 1989.
- [6] L.P. Malmberg, A.R.A. Sovijärvi, E. Paaanen, P. Piirilä, T. Hahtela, T. Katila, "Changes in frequency spectra of breath sounds during histamine challenge test in adult asthmatics and healthy control subjects", *Chest* 1994, Vol. 104, pp. 122-131, 1994.
- [7] H.J. Schreur, J. Vanderschoot, A.H. Zwiderman, J.H. Dijkman, P.J. Sterk, "Abnormal lung sounds in patients with asthma during episodes with normal lung function", *Chest*, Vol. 106, pp. 91-99, 1994.
- [8] P. Piirilä, A.R. Sovijärvi, "Crackles: recording, analysis and clinical significance", *Eur. Respir J.*, Vol. 10, pp. 2139-2148, 1995.
- [9] A. R. Sovijärvi, L. P. Malmberg, G. Charbonneau, J. Vanderschoot, F. Dalmaso, C. Sacco, M. Rossi, J. E. Earis, "Characteristics of breath sound and adventitious respiratory sounds", *Eur. Resp. Rev.* Vol. 10, pp. 591-596, 2000.
- [10] G. Martínez, T. Aljama, R. González, S. Charleston-Villalobos, G. ChiLem; "Computerized classification of normal and abnormal lung sounds by multivariate linear autoregressive model", *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* No. 6, pp. 5999-6002, 2005.
- [11] S. Charleston-Villalobos, S. Cortes-Rubiano, R. González-Camarena, G. Chi-Lem, T. Aljama-Corrales, "Respiratory acoustic thoracic imaging (RATHI): assessing deterministic interpolation techniques", *Med. Biol. Eng. Comput.* Vol. 42, pp. 618-626, 2004.
- [12] S. Charleston-Villalobos, R. Gonzalez-Camarena, G. Chi-Lem, T. Aljama-Corrales, "Crackles sounds analysis by empirical mode decomposition", *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.*, Vol. 26, pp. 40-47, 2007.
- [13] R. L. H. Murphy, S. K. Holford, Knowler W.C., "Visual lung-sound characterization by time-expanded wave-form analysis", *N. Eng. J. Med.*, Vol. 2196, pp. 968-971, 1977.
- [14] J. Hoevers, R. Loudon, "Measuring crackles", *Chest*, Vol. 98, pp. 1240-1243, 1990.
- [15] J.S. Richman, and J.R. Moorman, "Physiological time series analysis using approximate entropy and sample entropy", *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, Vol. 278, pp. H2039-H2049, 2000.



IMPRENTA DIGITAL

IMPRENTA OFFSET PLOTEO TESIS

Medicina 56, Esq. Medicina

Copilco Universidad

C.P. 04360, Coyoacan, México, D.F.

TEL. 5659 0009

imprentadigital@prodigy.net.mx