



Programa de Doctorado en Tecnologías Industriales y de  
Telecomunicación

**DESARROLLO DE NUEVOS  
DISPOSITIVOS Y ALGORITMOS PARA  
LA MONITORIZACIÓN AMBULATORIA  
DE PERSONAS CON EPILEPSIA**

---

**David Zambrana Vinaroz**

Director/a de la tesis

**José María Sabater Navarro**

---

Universidad Miguel Hernández de Elche

Enero 2023



La presente Tesis Doctoral está sustentada por un compendio de trabajos previamente publicados en revistas de impacto, indexadas según Journal Citation Reports (JCR) Science Edition. En concreto, el desarrollo de la tesis está constituido por los siguientes artículos, cuyas referencias bibliográficas se indican a continuación:

- *Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer*

Zambrana-Vinaroz, D.; Vicente-Samper, J.M.; G. Juan, C.; Esteve-Sala, V.; Sabater-Navarro, J.M

**Sensors**, vol. 19, no. 19, p. 4311, 2019.

ISSN: 1428-8220. Ed. MDPI.

**Factor de impacto JCR-SCI (2019): 3.275, Cuartil Q1**

Web: <https://www.mdpi.com/1424-8220/19/19/4311>

DOI: <https://doi.org/10.3390/s19194311>

- *Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings*

Zambrana-Vinaroz, D.; Vicente-Samper, J.M.; Sabater-Navarro, J.M

**Sensors**, vol. 22, no. 8, p. 2900, 2022.

ISSN: 1428-8220. Ed. MDPI.

**Factor de impacto JCR-SCI (2020): 3.576, Cuartil Q1**

Web: <https://www.mdpi.com/1424-8220/22/8/2900>

DOI: <https://doi.org/10.3390/s22082900>

- *Wearable Epileptic Seizure Prediction System Based on Machine Learning Techniques Using ECG, PPG and EEG Signals*

Zambrana-Vinaroz, D.; Vicente-Samper, J.M.; Manrique-Cordoba, J.; Sabater-Navarro, J.M

**Sensors**, vol. 22, no. 23, p. 9372, 2022.

ISSN: 1428-8220. Ed. MDPI.

**Factor de impacto JCR-SCI (2020): 3.576, Cuartil Q1**

Web: <https://www.mdpi.com/1424-8220/22/23/9372>

DOI: <https://doi.org/10.3390/s22239372>





## AUTORIZACIÓN DE PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Director: Dr. José María Sabater Navarro

Título de la tesis: **Desarrollo de nuevos dispositivos y algoritmos para la monitorización ambulatoria de personas con epilepsia.**

Autor: David Zambrana Vinaroz

Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática  
Universidad Miguel Hernández de Elche

El director de la tesis reseñada certifica que ha sido realizada bajo su dirección por David Zambrana Vinaroz en el Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática de la Universidad Miguel Hernández de Elche, y autorizo su presentación.

*Elche, enero 2023*

Fdo: Dr. José María Sabater Navarro





## PROGRAMA DE DOCTORADO EN TECNOLOGÍAS INDUSTRIALES Y DE TELECOMUNICACIÓN

Dr. D. Óscar Reinoso García, Coordinador del Programa de Doctorado en Tecnologías Industriales y de Telecomunicación de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

### **CERTIFICA**

Que el trabajo realizado por D. David Zambrana Vinaroz titulado **Desarrollo de nuevos dispositivos y algoritmos para la monitorización ambulatoria de personas con epilepsia** ha sido dirigido por el Dr. José María Sabater Navarro y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el correspondiente tribunal en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Lo que firmo para los efectos oportunos en

*Elche, enero 2023*

Fdo.: Dr. D. Óscar Reinoso García  
Coordinador del Programa de Doctorado en Tecnologías Industriales y de  
Telecomunicación





# Agradecimientos

---

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi director de tesis, José María Sabater, todo el apoyo y la ayuda que me ha prestado a lo largo de la tesis doctoral. Agradeciendo su disponibilidad cuando ha surgido algún problema y la confianza depositada en mí para este trabajo.

Además, me gustaría dar las gracias al equipo médico de neurología del hospital Vega Baja, y a todos mis compañeros del laboratorio que me han acompañado a lo largo de estos años y de algún modo me han ayudado mediante sus consejos y colaboraciones cuando las he necesitado. También me gustaría hacer extensible el agradecimiento a todos mis amigos, que han estado apoyándome y ayudándome en todo, siempre que los he necesitado.

No podría terminar este apartado sin agradecer a mi familia todo el apoyo, el interés y la ayuda que he recibido durante toda mi vida académica, sin ellos todo hubiese sido muy diferente. En especial a mi madre por su paciencia y comprensión.



*Dedicado  
a mi familia*



Este trabajo ha sido financiado por el Fondo Social Europeo “El FSE Invierte en tu futuro” a través de la subvención para contratación de personal con código ACIF 2019/058, concedida por la Conselleria d’Educació, Cultura i Esport de la Generalitat Valenciana.



**Unión Europea**

Fondo Social Europeo  
“El FSE invierte en tu futuro”



# Resumen

---

La epilepsia es una enfermedad crónica con un enorme impacto socio-sanitario. Aunque en la actualidad se dispone de una gran cantidad de fármacos antiepilépticos y de otros tratamientos más selectivos como la cirugía o la estimulación cerebral, un porcentaje considerable de pacientes no están controlados y continúan teniendo crisis epilépticas. Estas personas suelen vivir condicionadas por la posibilidad de un ataque epiléptico y sus posibles consecuencias, como accidentes, lesiones o incluso la muerte súbita inexplicable. En este contexto, un dispositivo capaz de monitorizar el estado de salud y avisar de un posible ataque epiléptico contribuiría a mejorar la calidad de vida de estas personas.

La presente Tesis Doctoral se centra en el desarrollo de un novedoso sistema de monitorización ambulatoria que permita identificar y predecir los ataques epilépticos. Dicho sistema está compuesto por diferentes sensores capaces de registrar de forma sincronizada diferentes señales biomédicas. Mediante técnicas de aprendizaje automático supervisado, se han desarrollado diferentes modelos predictivos capaces de clasificar el estado de la persona epiléptica en normal, preictal (antes de la crisis) e ictal (crisis).

Los principales resultados de esta tesis se han publicado en tres artículos en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports* (JCR). En la publicación *Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer* se propone un dispositivo no invasivo capaz de captar las vibraciones (ondas de presión) producidas por la arteria carótida mediante un sensor de presión encapsulado en una cúpula cerrada llena de aire. Por otro lado, en la publicación *Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings* se propone y se valida con voluntarios sanos un novedoso sistema de monitorización ambulatoria compuesto por diferentes sensores capaces de registrar de forma sincronizada las señales de electrocardiograma (ECG), fotopletismograma (PPG) y electroencefalograma (EEG) de oído. Finalmente, en *Wearable epileptic seizure prediction system based on machine learning techniques using ECG, PPG and EEG signals* se prueba el sistema de monitorización con personas epilépticas en un entorno clínico. Mediante el procesamiento de estos datos y el uso

de técnicas de aprendizaje automático supervisado, se desarrollan diferentes modelos predictivos capaces de clasificar el estado de la persona epiléptica en normal, preictal e ictal.



# Abstract

---

Epilepsy is a chronic disease with an enormous social and health impact. Despite that a large number of antiepileptic drugs and more selective treatments, such as surgery or brain stimulation, are currently available, a considerable percentage of patients are not fully under control and they continue to have epileptic seizures. These people often live conditioned by the possibility of an epileptic seizure and its possible consequences, such as accidents, injuries or even sudden unexplained death. In this context, a device capable of monitoring the state of health and warning of a possible epileptic seizure would contribute to improve their quality of life.

This Doctoral Thesis focuses on the development of a novel ambulatory monitoring system to identify and predict epileptic seizures. This system is composed of different sensors capable of synchronously recording different biomedical signals. Using supervised machine learning techniques, different predictive models have been developed, which are capable of classifying the state of the individual into normal, preictal (before the seizure) and ictal (seizure).

The main results of this thesis have been published in three articles in the *Journal Citation Reports* (JCR). In the publication *Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer*, a non-invasive device capable of capturing the vibrations (pressure waves) produced by the carotid artery by means of a pressure sensor encapsulated in a closed dome filled with air is proposed. On the other hand, the publication *Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings* proposes and validates with healthy volunteers a novel ambulatory monitoring system composed of different sensors capable of synchronously recording electrocardiogram (ECG), photoplethysmogram (PPG) and ear electroencephalogram (EEG) signals. Finally, in *Wearable epileptic seizure prediction system based on machine learning techniques using ECG, PPG and EEG signals*, the monitoring system is tested with epileptic persons in a clinical environment. By processing this data and using supervised machine learning techniques, different predictive models capable of classifying the status of the epileptic person into normal, preictal and ictal are developed.



# Resum

---

L'epilèpsia és una malaltia crònica amb un enorme impacte socio sanitari. Encara que en l'actualitat es disposa d'una gran quantitat de fàrmacs antiepilèptics i d'altres tractaments més selectius com la cirurgia o l'estimulació cerebral, un percentatge considerable de pacients no estan controlats i continuen tenint crisis epilèptiques. Aquestes persones solen viure condicionades per la possibilitat d'un atac epilèptic i les seues possibles conseqüències, com a accidents, lesions o fins i tot la mort sobtada inexplicable. En aquest context, un dispositiu capaç de monitorar l'estat de salut i avisar d'un possible atac epilèptic milloraria la qualitat de vida d'aquestes persones.

La present Tesi Doctoral es centra en el desenvolupament d'un nou sistema de monitoratge ambulatori que permetia identificar i predir els atacs epilèptics. Aquest sistema està compost per diferents sensors capaços de registrar de forma sincronitzada diferents senyals biomèdics. Mitjançant tècniques d'aprenentatge automàtic supervisat, s'han desenvolupat diferents models predictius capaços de classificar l'estat de la persona epilèptica en normal, preictal (abans de la crisi) i ictal (crisi).

Els principals resultats d'aquesta tesi s'han publicat en tres articles en revistes indexades en el *Journal Citation Reports* (JCR). En la publicació *Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer* es proposa un dispositiu no invasiu capaç de captar les vibracions (ones de pressió) produïdes per l'artèria caròtide mitjançant un sensor de pressió encapsulat en una cúpula tancada plena d'aire. D'altra banda, en la publicació *Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings* es proposa i es valguada amb voluntaris sans un nou sistema de monitoratge ambulatori compost per diferents sensors capaços de registrar de forma sincronitzada els senyals d'electrocardiograma (ECG), fotopletismograma (PPG) i electroencefalograma (EEG) d'òida. Finalment, en *Wearable epileptic seizure prediction system based on machine learning techniques using ECG, PPG and EEG signals* es prova el sistema de monitoratge amb persones epilèptiques en un entorn clínic. Mitjançant el processament d'aquestes dades i l'ús de tècniques d'aprenentatge automàtic

supervisat, es desenvolupen diferents models predictius capaços de classificar l'estat de la persona epilèptica en normal, preictal i ictal.

# Índice General

---

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Motivación.....	2
1.2 Objetivos de la tesis.....	4
1.3 Estructura de la tesis .....	4
1.4 Marco de la tesis .....	7
1.5 Publicaciones .....	7
Capítulo 2. ESTADO DEL ARTE .....	9
2.1 Epilepsia.....	10
2.1.1 Causas .....	10
2.1.2 Síntomas.....	11
2.1.3 Diagnóstico .....	11
2.1.4 Tratamiento.....	11
2.1.5 Tipos de crisis.....	12
2.2 Señales biomédicas .....	14
2.2.1 Electrocardiograma .....	16
2.2.2 Fotopletismografía .....	20
2.2.3 Electromiograma.....	24
2.2.4 Electroencefalograma .....	25
2.2.5 GSR .....	33
2.3 Dispositivos de monitorización .....	36
2.3.1 Alarmas de movimiento .....	36
2.3.2 Sistemas inteligentes.....	39
Capítulo 3. SISTEMA DE REGISTRO CARDIOVASCULAR.....	45
3.1 Sistema estático de registro cardiovascular.....	46
3.1.1 Introducción.....	46
3.1.2 Materiales y métodos .....	48
3.1.3 Medidas .....	53
3.1.4 Resultados.....	58
3.1.5 Conclusiones .....	61

3.2 Sistema portátil de registro cardiovascular .....	62
3.2.1 Introducción.....	62
3.2.2 Materiales y métodos .....	63
3.2.3 Medidas .....	72
3.2.4 Resultados.....	76
3.2.5 Conclusiones .....	77
Capítulo 4. SISTEMA DE REGISTRO DE EEG DE OÍDO .....	79
4.1 Introducción .....	80
4.2 OpenBCI.....	81
4.3 Matriz flexible de electrodos de Kapton.....	83
4.4 Diadema de electrodos .....	85
4.5 Matriz flexible de electrodos de Goma EVA.....	87
Capítulo 5. SISTEMA DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIO .....	91
5.1 Introducción .....	92
5.2 Materiales y métodos .....	95
5.3 Validación estática del sistema .....	100
5.3.1 Resultados.....	103
5.4 Validación ambulatoria del sistema.....	105
5.4.1 Resultados.....	110
5.5 Discusión.....	114
5.5 Conclusiones.....	115
Capítulo 6. GENERACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS MEDIANTE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO EN UN ENTORNO CLÍNICO.....	117
6.1 Introducción .....	118
6.2 Experimentación en entorno clínico.....	125
6.3 Procesamiento de los datos .....	127
6.4 Generación de los modelos predictivos.....	131
6.5 Resultados .....	133
6.6 Discusión.....	137
6.7 Conclusiones.....	140

Capítulo 7. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS.....	141
7.1 Conclusiones.....	142
7.2 Futuras líneas de investigación.....	144
 Capítulo 8. PUBLICACIONES.....	 145
8.1 Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer .....	146
8.2 Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings.....	159
8.3 Wearable epileptic seizure prediction system based on machine learning techniques using ECG, PPG and EEG signals .....	183
 BIBLIOGRAFÍA.....	 199





# Índice de figuras

---

Figura 1.1. Muertes por epilepsia en 2012 por millón de personas (agrupadas en deciles).....	3
Figura 2.1. Morfología de la señal ECG, figura obtenida de [23].....	17
Figura 2.2. a) Derivaciones de extremidades y triángulo de Einthoven; b) Derivaciones precordiales. Figuras obtenidas de [25]. .....	18
Figura 2.3. Configuraciones de la obtención de la señal de PPG.....	21
Figura 2.4. Morfología de la señal PPG.....	22
Figura 2.5. Parámetros HRV y PTT.....	23
Figura 2.6. Señal de sEMG, imagen obtendia de [44].....	25
Figura 2.7. Vista lateral del encéfalo. Imagen obtenida de [46].....	27
Figura 2.8. Gorro con electrodos incorporados para la realización de EEG. ....	29
Figura 2.9. Colocación de los electrodos en EEG. ....	30
Figura 2.10. Punta-onda lenta epiléptico en descargas monitorizadas con EEG [58]. .....	33
Figura 2.11. Medida de la respuesta galvánica de la piel [63].....	35
Figura 2.12. SAMi® .....	37
Figura 2.13. Medpage MP5®.....	38
Figura 2.14. Emfit MM®.....	38
Figura 2.15. Brain Sentinel®.....	39
Figura 2.16. SmartWatch® .....	41
Figura 2.17. Embrace®.....	42
Figura 2.18. MJN-Seras® .....	43
Figura 3.1. (a) Cúpula en la posición inicial sin deformaciones; (b) cúpula deformada cuando se coloca en la zona de la arteria carótida; (c) placa de circuito impreso (PCB) diseñada para adquirir la señal de presión con el sensor analógico MPXA6115A6U; (d) cúpula; (e) la cúpula pegada a la PCB; (f) sistema de soporte fijo anclado a la mesa; (g) sistema de aviso por zumbador. ....	51
Figura 3.2. (a) Configuración para realizar las mediciones de las ondas de presión; (b) Estabilidad de la onda de presión.....	52
Figura 3.3. Onda de presión bruta en rojo y onda suavizada y filtrada en azul. ....	54
Figura 3.4. Algoritmo utilizado para la detección de los puntos clave de la onda de presión arterial. ECG, electrocardiograma.....	55

Figura 3.5. Puntos clave de la onda de presión arterial. Puntos diastólicos en verde, puntos sistólicos en negro, muescas dicróticas en magenta y tasa de decaimiento (30% de caídas de presión) en rojo. ....	55
Figura 3.6. (a) Disposición de los electrodos; (b) señal de ECG adquirida a través de e-Health (arriba) y onda de presión (abajo). ....	56
Figura 3.7. Pulse Transit Time (PTT). ....	57
Figura 3.8. (a) Gráficos de la diferencia de presión y de la tasa de caída en función del tiempo; (b) gráficos del tiempo de tránsito de pulso (PTT) y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) en función del tiempo. ....	58
Figura 3.9. Morfología de la onda de presión arterial no invasiva. ....	59
Figura 3.10. Morfología de la onda de presión arterial invasiva. ....	60
Figura 3.11. PCB del sensor de presión BMP280. ....	64
Figura 3.12. Pulsera del sensor de presión. ....	66
Figura 3.13. Diagrama de bloques del subsistema de ECG del sensor MAX86150. (Fuente de la imagen: Maxim Integrated .....)	67
Figura 3.14. PCB del sensor MAX86150 (ECG y PPG). ....	68
Figura 3.15. Teensy® 3.6. ....	69
Figura 3.16. PCB principal. Sistema de adquisición de la señal de ECG, PPG y presión arterial. ....	70
Figura 3.17. Sistema ECG, PPG y presión arterial con los sensores incorporados... ..	71
Figura 3.18. Señal ECG en bruto (rojo) y señal ECG filtrada (en azul). ....	73
Figura 3.19. Señal PPG en bruto (rojo) y señal PPG filtrada (en azul). ....	73
Figura 3.20. Señal ECG (en azul) y señal PPG (en rojo). ....	74
Figura 3.21. Estabilidad de la onda de presión arterial con el sensor BMP280. ....	75
Figura 3.22. Señal adquirida del sensor de presión BMP280 en bruto (azul) y filtrada (rojo). ....	76
Figura 3.23. Variación de los parámetros HRV y PTT. ....	77
Figura 4.1: OpenBCI ..... ..	82
Figura 4.2. Matriz de Kapton flexible de electrodos EEG de oído. ....	85
Figura 4.3. Modelo de la Diadema con electrodos diseñado con Inventor. ....	86
Figura 4.4. Diadema fabricada mediante impresión 3D. ....	87
Figura 4.5. Matriz de goma flexible de electrodos de copa de oro. ....	88
Figura 4.6. Prueba estabilidad señal EEG de oído. ....	89
Figura 4.7. Ondas EEG de oído (ondas delta, ondas theta, ondas Alpha y ondas beta). ....	90
Figura 5.1: Esquema del sistema de monitorización ambulatorio. ....	96
Figura 5.2: Carcasas del sistema de monitorización. ....	97

Figura 5.3: Sistema de monitorización ambulatorio con la tablet .....	98
Figura 5.4: Disposición del sistema de monitorización ambulatorio en un usuario. .....	99
Figura 5.5. (a) Señal de ECG sin procesar en rojo y la señal filtrada en azul; (b) Señal de PPG sin procesar en rojo y la señal filtrada en azul.....	101
Figura 5.6. (a) Cada uno de los canales filtrados de la señal EEG del oído; (b) Diferentes ondas que componen un canal de la señal EEG del oído.....	102
Figura 5.7. Señal de ECG filtrada (en azul) y señal de PPG filtrada (en rojo) durante 10 segundos. El parámetro HRV se obtiene a partir de la señal de ECG calculando el tiempo entre los picos R. Para calcular el parámetro PTT, es necesario medir el tiempo entre el pico R de la señal de ECG y el siguiente pico de la señal de PPG...	103
Figura 5.8. (a) Señal de ECG obtenida con Zephyr BioHarness en azul, con e-Health en oscuro y ECG con el dispositivo propuesto en rojo; (b) Señal de PPG obtenida con el pulsioxímetro e-Health en azul y con el dispositivo propuesto en rojo.....	104
Figura 5.9. (a) Variación de los valores de los parámetros HRV obtenidos con el dispositivo propuesto; (b) Variación de los valores de los parámetros HRV obtenidos con el Zephyr Bioharness.....	104
Figura 5.10. (a) Variación de los valores de los parámetros del PTT obtenidos con el dispositivo desarrollado; (b) Variación de los valores de los parámetros del PTT obtenidos con la placa e-Health.....	105
Figura 5.11: Disposición del sistema de monitorización ambulatorio en un usuario. .....	110
Figura 5.12. (a) Eliminación de un artefacto de movimiento mientras el sujeto se peina. (b) Eliminación de artefactos de movimiento mientras el sujeto camina rápido .....	111
Figura 5.13. (a) Señal PPG en bruto durante el cepillado de dientes en el cuarto minuto. (b) Señal PPG filtrada durante el cepillado de dientes en el cuarto minuto. También se puede observar la correcta detección de los picos marcados. ....	111
Figura 5.14. (a) Señales de EEG del oído sin procesar; (b) Señales de EEG del oído sin artefactos.....	112
Figura 5.15. (a) Estimación de la densidad de potencia espectral de Burg de los tres canales de EEG de oído de una ventana de tiempo en torno al minuto 10 (paseo al aire libre con actividad de concentración); (b) Estimación de la densidad de potencia espectral de Burg de los tres canales de EEG de oído de una ventana de tiempo en torno al minuto 28 (haciendo sudoku).....	112
Figura 5.16. (a) Variación en milisegundos de los parámetros HRV y PTT en la validación estática. (b) Variación en milisegundos de los parámetros HRV y PTT en la validación ambulatoria. Las líneas verticales coloreadas separan los períodos de las diferentes actividades desarrolladas durante la experimentación.....	113
Figura 6.1: Ejemplo de matriz de confusión.....	121
Figura 6.2. Diagrama de flujo de la metodología.....	124

Figura 6.3. Unidad de monitorización de epilepsia del Hospital Vega Baja (España). Esta unidad cuenta con una lámpara estroboscópica y un sistema de adquisición de EEG (Nicolet EEG v32 ®).....	126
Figura 6.4. Variación en milisegundos de los valores HRV y PTT de un voluntario a lo largo del procedimiento de experimentación (40 minutos). Las líneas verticales de color separan los periodos de las diferentes actividades desarrolladas durante la experimentación realizada en un entorno clínico con personas con epilepsia..	128
Figura 6.5. Ejemplo de clasificación de los estados epilépticos a partir de la información proporcionada por el equipo médico.....	131
Figura 6.6. Esquema de la composición del conjunto de datos utilizado en el entrenamiento y la validación de los modelos.....	133
Figura 6.7. (a) Matriz de confusión del modelo Boosted Trees tras el entrenamiento utilizando todo el espacio predictor. (b) Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y su respectiva área bajo la curva (AUC). ....	134
Figura 6.8. Pesos de cada uno de los predictores tras haber aplicado el algoritmo NCA.....	136
Figura 6.9. (a) Matriz de confusión del modelo Boosted Trees tras el entrenamiento utilizando los 8 predictores con mayor peso tras aplicar el algoritmo NCA. (b) Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y su respectiva área bajo la curva (AUC). ....	136
Figura 6.10. (a) Matriz de confusión del modelo Boosted Trees tras la validación. (b) Matriz de confusión del modelo Boosted Trees con 8 predictores tras la validación.....	137

# Índice de tablas

---

Tabla 2.1. Resumen de señales para la monitorización de crisis epilépticas.....	36
Tabla 2.2. Resumen de los dispositivos de monitorización de crisis epilépticas. ....	44
Tabla 3.1. Información sobre los voluntarios para la validación del sistema estático de registro cardiovascular. ....	53
Tabla 3.2. Comparación del dispositivo propuesto y los propuestos en [97] y [108]. .....	61
Tabla 3.3. Información sobre los voluntarios para la validación del sistema portátil de registro cardiovascular. ....	72
Tabla 4.1: Información de los voluntarios para la validación de la matriz flexible de electrodos de Goma EVA.....	88
Tabla 5.1: Información de los voluntarios para la validación estática del sistema de monitorización ambulatorio. ....	100
Tabla 5.2: Información de los voluntarios para la validación dinámica del sistema de monitorización ambulatoria. ....	107
Tabla 6.1: Información de los voluntarios epilépticos sometidos a la experimentación en un entorno clínico.....	127
Tabla 6.2: Resumen de los resultados utilizando diferentes algoritmos de aprendizaje automático.....	134
Tabla 6.3: Varianza de los datos originales capturados por un número diferente de componentes principales.....	135
Tabla 6.4: Comparación del modelo desarrollado con otros modelos de clasificación del estado epiléptico. ....	140



# Acrónimos

---

CMRR	Factor de rechazo a modo común
ECG	Electrocardiograma
EDA	Actividad electrodérmica
EEG	Electroencefalograma
EMC	Compatibilidad Electromagnética
EMG	Electromiograma
EVA	Etilvinilacetato
FFT	Transformada rápida de Fourier
FIFO	First In, First Out
FP	Falso Positivo
GSR	Respuesta galvánica de la piel
GUI	Interfaz Gráfica de Usuario
HRV	Variabilidad del ritmo cardíaco
I2C	Inter-Integrated Circuit
IIR	Respuesta infinita al impulso
JCR	Journal Citation report
KNN	K-Nearest Neighbors

NCA	Neighborhood Component Analysis
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCB	Placa de circuito impreso
PGA	Amplificador de Ganancia Programable
PPG	Fotopletismografía
PTT	Tiempo de Tránsito de Pulso
RMSSD	Raíz cuadrada de la media de las diferencias de la suma de los intervalos RR adyacentes
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNR	Relación señal/ruido
SpO <sub>2</sub>	Saturación de oxígeno
SPI	Serial Peripheral Interface
SVM	Máquinas de Vectores de Soporte
TAC	Tomografía computarizada
VOP	Velocidad Onda de Pulso



# Capítulo 1

# INTRODUCCIÓN

---

## 1.1 Motivación

La epilepsia es una enfermedad crónica con un enorme impacto socio-sanitario. La tasa de prevalencia global en España es de 14,87 casos por 1.000 habitantes [1] y su incidencia en el mundo oscila alrededor de los 50 casos por 100.000 habitantes [2], [3]. Aunque en la actualidad se dispone de una gran cantidad de fármacos antiepilépticos y de otros tratamientos más selectivos como la cirugía o la estimulación cerebral, un porcentaje considerable de pacientes (alrededor del 30%) no están controlados y continúan teniendo crisis epilépticas. En España aproximadamente un tercio de las personas epilépticas tiene crisis que la medicación no puede controlar. Por lo que es necesario optimizar la atención de la epilepsia en toda Europa y continuar con los esfuerzos de investigación actuales.

La tasa de mortalidad de los pacientes con epilepsia es de 2 a 3 veces mayor a la de la población general y son relativamente frecuentes los suicidios, los accidentes y la muerte súbita inexplicable [2], [3], [4]. La muerte súbita inexplicable en epilepsia (SUDEP) hace referencia a la muerte inesperada de una persona con epilepsia por lo demás sana, sin que se encuentre una causa clara [5]. Los mecanismos exactos son desconocidos, aunque se considera que una disfunción cardiorrespiratoria provocada por cambios directos en el control autonómico respiratorio y cardíaco (apnea, bradicardia postictal y parada cardíaca) durante o en los momentos inmediatamente posteriores a una crisis generalizada tónico-clónica podría ser la responsable de este fatal desenlace [6], [7]. La incidencia anual de SUDEP es de 1,16 por 1.000 pacientes [5]. Los factores de riesgo incluyen: la edad entre 20-40 años, la epilepsia de inicio precoz, las crisis tónico-clónicas generalizadas especialmente nocturnas, la refractariedad al tratamiento, la toma errática de los medicamentos, la politerapia antiepiléptica y posiblemente la posición de dormir boca abajo [7]. El hecho de que la franja de edad de los 20-40 años sea un factor de riesgo puede deberse a que habitualmente las personas con epilepsia en esta edad viven con mayor frecuencia solas, con nadie alrededor que pueda asistirles en caso de una crisis. En la figura 1.1 se muestran las muertes por epilepsia en 2012 por millón de personas (agrupadas en deciles), extraídas de la OMS [8].

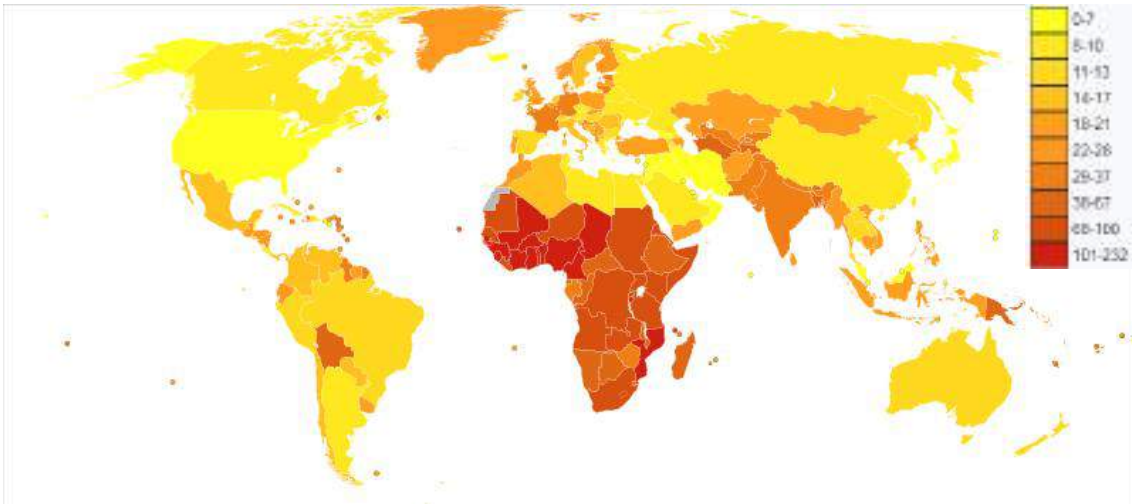


Figura 1.1. Muertes por epilepsia en 2012 por millón de personas (agrupadas en deciles).

En este contexto, se puede afirmar que la falta de previsibilidad de las crisis y sus posibles y graves consecuencias constituye una importante limitación de la independencia de las personas epilépticas y condiciona enormemente su calidad de vida. Es por ello por lo que en los últimos años se han desarrollado diferentes tecnologías con el fin de detectar las crisis epilépticas en el entorno habitual del paciente. Estos sistemas son muy diversos e incluyen: alarmas de movimiento (sensores que se colocan bajo el colchón, identifican las vibraciones provocadas por una crisis epiléptica y generan una señal de alerta), cámaras de vigilancia (cámara de infrarrojos que detecta movimientos inusuales durante el sueño o la Sleep-Safe pillow (almohada diseñada para evitar el bloqueo del flujo de aire en las fosas nasales y cavidad oral durante una crisis). Existen además otras tecnologías biomédicas personalizables, sistemas inteligentes sensibles al movimiento y otros parámetros biológicos.

Aunque los dispositivos para la detección de crisis ofrecen resultados prometedores todavía es necesario mejorar su fiabilidad y exactitud [9]. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de disponer de un sistema fiable y fácilmente transportable, que permita detectar las crisis epilépticas en un entorno ambulatorio. El diseño de un dispositivo así aumentaría la autonomía y calidad de vida de las personas afectadas por la epilepsia y sus familiares.

## 1.2 Objetivos de la tesis

La principal idea de esta tesis doctoral es el desarrollo de un nuevo sistema portátil (wearable) que integre la información recogida por diferentes sensores con el fin de detectar y predecir las crisis epilépticas mediante algoritmos de aprendizaje automático. Los principales objetivos de esta investigación son:

- Estimar los cambios en la presión arterial de forma continua y ambulatoria.
- Analizar la importancia de cada una de las variables biomédicas seleccionadas.
- Desarrollar un dispositivo de monitorización portátil que pueda ser utilizado como instrumento de apoyo a la hora de tomar decisiones clínicas.
- Llegar a detectar y predecir los inicios de las crisis epilépticas lo antes posible, a partir de la información proporcionada por diferentes señales biomédicas mediante técnicas de aprendizaje automático.

## 1.3 Estructura de la tesis

A continuación, se procede a explicar brevemente la estructura de la presente tesis, la cual se divide en ocho capítulos:

- **Capítulo 1:** En este primer capítulo se ha definido la motivación del trabajo llevado a cabo, los objetivos de la investigación, la estructura de la tesis, el marco en la que se encuentra esta y las publicaciones que sustentan la presente tesis doctoral.
- **Capítulo 2:** Se presentan los antecedentes que permiten conocer mejor el marco en el que se encuentra la tesis y tener de esta manera una mayor comprensión de la investigación llevada a cabo. Para ello, primero se muestra

la información más relevante acerca de la epilepsia (causas, síntomas, diagnóstico, tratamiento y tipo de crisis). A continuación, se detallan algunas de las señales biomédicas más utilizadas para monitorizar las crisis (electrocardiograma, fotopleletismografía, electromiograma, electroencefalograma y respuesta galvánica de la piel), así como los principales artefactos asociados a dichas señales. Finalmente se lleva a cabo una revisión de los dispositivos de monitorización de crisis epilépticas que existen en la actualidad (alarmas y sistemas inteligentes).

- **Capítulo 3:** En este capítulo se describe primero un sistema de registro cardiovascular estático y no invasivo capaz de captar las vibraciones (ondas de presión) producidas por la arteria carótida mediante un sensor de presión encapsulado en una cúpula cerrada llena de aire. Cuando el dispositivo se coloca sobre la piel exterior de la zona de la carótida, las vibraciones de la arteria ejercerán una deformación en la cúpula que, a su vez, provocará un aumento de la presión en su aire interior. El sensor del interior de la cúpula capta este aumento de presión. Combinando la onda de presión sanguínea obtenida con este dispositivo junto con la señal de ECG obtenida mediante el módulo e-Health, es posible realizar un rápido diagnóstico del sistema cardiovascular, obteniendo algunos parámetros como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y el tiempo de tránsito del pulso (PTT).

A continuación, se propone un nuevo dispositivo capaz de obtener de forma portátil, continua y no invasiva la onda de presión arterial y la señal de ECG y PPG. Para ello, se realizará un nuevo diseño basado parcialmente en el sistema descrito en la primera parte del capítulo, utilizando sensores más pequeños para miniaturizar la electrónica con el objetivo de que ocupe menos volumen y sea fácilmente transportable por el usuario.

- **Capítulo 4:** Se justifica la necesidad de la obtención de la señal de EEG en situaciones naturales de la vida diaria, en el cual la adquisición de los datos debe ser portátil, discreta y con una mínima perturbación en las actividades diarias del usuario. Para solventar dicha necesidad se describe en que

consiste el EEG de oído. Más tarde, se detalla el dispositivo utilizado para llevar a cabo el registro de la señal de EEG de oído (placa OpenBCI Cyton). Seguidamente, se presentan diferentes sistemas de adquisición de la señal de EEG de oído: Una matriz flexible de electrodos de Kapton, una diadema de electrodos y finalmente una matriz flexible de electrodos de Goma EVA.

- **Capítulo 5:** En este capítulo se presentan los retos que suponen la monitorización ambulatoria de las señales biomédicas. A continuación, se expone el diseño y la validación de un sistema de monitorización ambulatoria compuesto por diferentes sensores capaces de registrar de forma sincronizada las señales de electrocardiograma (ECG), fotopleletismograma (PPG) y electroencefalograma (EEG) de oído y almacenarlas para su posterior procesamiento y análisis en una tarjeta microSD. Este sistema puede ser utilizado de forma estática y/o ambulatoria, proporcionando información sobre el estado de salud a través de características extraídas de la señal EEG del oído y el cálculo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y el tiempo de viaje del pulso (PTT). En este capítulo se describen las diferentes técnicas de procesamiento aplicadas para mejorar la calidad de estas señales. También se describe un algoritmo novedoso utilizado para calcular los parámetros HRV y PTT de manera robusta y precisa en entornos ambulatorios. El dispositivo desarrollado también ha sido validado y comparado con otros sistemas comerciales obteniendo resultados similares.
- **Capítulo 6:** Se prueba el dispositivo de monitorización de crisis epilépticas desarrollado en el capítulo 5 con personas epilépticas en un entorno clínico. Mediante el procesamiento de estos datos y el uso de técnicas de aprendizaje automático supervisado, se desarrollan diferentes modelos predictivos capaces de clasificar el estado de la persona epiléptica en normal, preictal (antes de la crisis) e ictal (crisis).
- **Capítulo 7:** Se presentan las conclusiones del trabajo desarrollado, así como los trabajos futuros para continuar con dicha línea de investigación.

- **Capítulo 8:** Se muestran los artículos publicados en revistas indexadas en JCR que sustentan la presente tesis doctoral.

## 1.4 Marco de la tesis

La presente tesis doctoral se ha desarrollado en el Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática de la Universidad Miguel Hernández de Elche (España). A lo largo de este periodo, el autor ha sido miembro del grupo de investigación de Neuroingeniería Biomédica (nBio). Este trabajo ha sido realizado bajo la supervisión del Prof. Dr. José María Sabater Navarro. Cabe destacar que el trabajo realizado por el autor para desarrollar esta tesis ha sido financiado con la siguiente beca:

- Subvención para la contratación de personal investigador de carácter predoctoral (ACIF). Beca número ACIF/2019/058 cofinanciada por el Fondo Social Europeo (FSE), de acuerdo con el Programa Operativo del FSE 2014-2020 de la Comunitat Valenciana.

## 1.5 Publicaciones

Durante el desarrollo de esta tesis doctoral, como resultado directo de la investigación realizada, se han publicado 3 trabajos en revistas indexadas en el JCR Science Edition y 2 comunicaciones en congresos.

### **Revistas indexadas en el JCR:**

- **Zambrana-Vinaroz, D.;** Vicente-Samper, J.M.; G. Juan, C.; Esteve-Sala, V.; Sabater-Navarro, J.M. “Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer”. *Sensors* 2019, 19, 4311. <https://doi.org/10.3390/s19194311>
- **Zambrana-Vinaroz, D.;** Vicente-Samper, J.M.; Sabater-Navarro, J.M. “Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings”. *Sensors* 2022, 22, 2900. <https://doi.org/10.3390/s22082900>

- **Zambrana-Vinaroz, D.**; Vicente-Samper, J.M.; Manrique, J.; Sabater-Navarro, J.M.; “Wearable epileptic seizure prediction system based on machine learning techniques using ECG, PPG and EEG signals”. *Sensors* 2022, 22, 9372. <https://doi.org/10.3390/s22239372>.

### **Comunicaciones en Congresos:**

- **Zambrana-Vinaroz, D.**, Esteve, V., Vicente, J.M., Sabater-Navarro, J.M. (2019). “Obtención no invasiva de la onda de presión arterial en la carótida”. En XL Jornadas de Automática: libro de actas, Ferrol, 4-6 de septiembre de 2019 (pp. 113-118). DOI capítulo: <https://doi.org/10.17979/spudc.9788497497169.113>. DOI libro: <https://doi.org/10.17979/spudc.9788497497169>.
- **Zambrana-Vinaroz, D.**, Sabater-Navarro, J.M. (2021). “Sistema ambulatorio de monitorización de crisis epilépticas”. En XLII Jornadas de Automática: libro de actas, Castellón, 1-3 de septiembre de 2021 (pp. 104-110). DOI capítulo: <https://doi.org/10.17979/spudc.9788497498043.104>. DOI libro: <https://doi.org/10.17979/spudc.9788497498043>



# **Capítulo 2**

## **ESTADO DEL ARTE**

---

## 2.1 Epilepsia

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central en el que la actividad cerebral se vuelve anormal, provocando convulsiones o períodos de comportamientos o sensaciones inusuales y, en ocasiones, incluso la pérdida de conciencia.

### 2.1.1 Causas

A pesar de que la epilepsia no tiene una causa concreta en muchas personas que padecen dicha enfermedad, en otros casos, la enfermedad se produce debido a diversos factores [10]:

- Origen genético: Algunos genes pueden hacer que una persona sea más sensible a las condiciones ambientales que desencadenan las crisis.
- Enfermedades cerebrales: Las enfermedades como los tumores cerebrales o los accidentes cerebrovasculares pueden provocar epilepsia.
- Traumatismo craneal: como consecuencia de un accidente o lesión en la cabeza se puede llegar a originar epilepsia.
- Enfermedades infecciosas. Las enfermedades infecciosas, como la meningitis o el sida pueden causar epilepsia.
- Daños cerebrales por lesiones prenatales: Antes del nacimiento los bebés son sensibles al daño cerebral, por lo que una infección en la madre, un traumatismo, una mala nutrición o una deficiencia de oxígeno puede originar epilepsia en el bebé.
- Trastornos del desarrollo: La epilepsia puede estar relacionada con trastornos del desarrollo, como el autismo.

### 2.1.2 Síntomas

Debido a que la epilepsia se produce a causa de una actividad anormal en el cerebro, las crisis pueden afectar a cualquier proceso o tarea que este gestione. Los síntomas varían según el tipo de crisis. Algunos de los síntomas más importantes o frecuentes son [11]:

- Episodios de ausencias.
- Pérdida del conocimiento o conciencia.
- Confusión temporal.
- Movimientos espasmódicos de brazos y piernas.
- Alteración de las emociones.
- Cambios en la manera de ver, oler, sentir, saborear o escuchar.
- Síntomas psíquicos, como miedo, ansiedad o déjà vu.

### 2.1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad se establece mediante un exhaustivo examen clínico. Aparte de la exploración física y neurológica, se realizan algunas pruebas complementarias como un electroencefalograma (EEG) y pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética craneal [11]. Dichas pruebas permiten poder identificar el tipo de epilepsia que se sufre, y en ciertos casos, incluso poder averiguar la causa exacta de la epilepsia.

### 2.1.4 Tratamiento

Un diagnóstico exacto del tipo de epilepsia sufrida es fundamental para poder efectuar un tratamiento efectivo. La duración del tratamiento depende del tipo de epilepsia a tratar y las características específicas de cada paciente. Es destacable que

los tratamientos que existen en la actualidad pueden llegar a controlar los ataques. Entorno al 75 y 80% de los pacientes con epilepsia pueden ser controlados adecuadamente con la medicación durante los primeros años después del diagnóstico. Un 10-15% de estos casos se controla mediante la combinación de varios fármacos anticonvulsivantes. Desafortunadamente, se estima que entre el 8% y el 33% de las epilepsias no pueden ser controladas mediante un tratamiento médico. Por lo tanto, esto significa que en España aproximadamente un tercio de los cerca de 400.000 epilépticos tiene crisis que la medicación no puede controlar. Unos 100.000 enfermos en los que se deben considerar tratamientos alternativos entre los que se encuentra la cirugía de la epilepsia [3].

En algunos casos, cuando la medicación no es efectiva se puede recurrir a la cirugía, cuyo principal objetivo es eliminar parte del tejido cerebral que este dañado para que las crisis no sigan originándose, siempre y cuando la parte a extirpar sea accesible y se trate de un tejido que no cumple ninguna función crucial para el organismo. Esta intervención quirúrgica se denomina lobectomía.

Si el foco epiléptico no puede ser extirpado por algunas de las causas descritas en el párrafo anterior, se puede recurrir a otro tipo de cirugías en las que se realizan cortes que impiden la extensión de las crisis epilépticas a otras partes del cerebro (callosotomía). En el caso más extremo se llevaría a cabo la realización de una hemisferectomía y hemisferotomía que consisten en retirar la mitad de la corteza cerebral [12].

Para aquellos pacientes en los que la medicación no es efectiva y además no pueden someterse a una intervención quirúrgica, puede resultar interesante el uso de dispositivos estimuladores. El estimulador de nervio vago o el estimulador para la neuroestimulación reactiva consigue enviar descargas eléctricas al cerebro para reducir o impedir las crisis [13].

### 2.1.5 Tipos de crisis

Las crisis epilépticas se clasifican como focales o generalizadas, en función de cómo comienza la actividad cerebral anormal [14].

### Crisis focales

Las crisis focales o parciales son aquellas crisis que se producen debido a una actividad anormal en una sola parte del cerebro. Este tipo de crisis se divide en dos categorías:

- Crisis focales sin pérdida del conocimiento: no causan pérdida del conocimiento, pero sí pueden alterar las emociones o cambiar la manera de ver, oler, sentir, saborear o escuchar. También pueden provocar movimientos espasmódicos involuntarios de una parte del cuerpo, como un brazo o una pierna, y síntomas sensoriales espontáneos como hormigueo, mareos y luces parpadeantes.
- Crisis focales con alteración de la conciencia: llevan asociada una pérdida del conocimiento o conciencia. Durante este tipo de crisis se puede mirar fijamente en el espacio y no responder a los estímulos del entorno o realizar movimientos repetitivos, como frotarse las manos, masticar, caminar en círculos, etc.

Cabe destacar, que a menudo los síntomas de las convulsiones focales pueden confundirse con otros trastornos neurológicos, como la migraña, la narcolepsia o enfermedades mentales. Por ello, se deben realizar diversos análisis y un exhaustivo examen para distinguir la epilepsia de otros trastornos neurológicos.

### Crisis generalizadas

Las crisis generalizadas son aquellas que aparentemente se producen en todas las áreas del cerebro. En total, existen seis tipos de convulsiones generalizadas:

- Crisis de ausencia: se caracterizan por episodios de mirada fija en el espacio o movimientos corporales sutiles como parpadeo o chasquido de los labios. Pueden ocurrir en grupo y causar una pérdida breve de conocimiento.
- Crisis tónicas: causan rigidez muscular. Generalmente, afectan a los músculos de la espalda, brazos y piernas, y pueden provocar caídas.

- Crisis atónicas: causan la pérdida del control muscular, consecuentemente pueden provocar caídas.
- Crisis clónicas: se asocian con movimientos musculares espasmódicos repetitivos o rítmicos. Estas convulsiones generalmente afectan el cuello, la cara y los brazos.
- Crisis mioclónicas: aparecen como movimientos espasmódicos breves repentinos o sacudidas de brazos y piernas.
- Crisis tónico-clónicas: son el tipo de crisis epiléptica más intenso y pueden causar pérdida abrupta del conocimiento, rigidez y sacudidas del cuerpo y, en ocasiones, pérdida del control de la vejiga o mordedura de la lengua.

Cabe destacar que en España se estima que existen unos 400.000 pacientes con epilepsia. Un poco más del 50% de las crisis son parciales (57%), mientras que más del 60% de los síndromes epilépticos (según la ILAE) son síndromes focales [15].

## 2.2 Señales biomédicas

Las señales biomédicas son todas aquellas señales que son usadas en el diagnóstico o investigación médica y son originadas en el cuerpo del paciente. Algunas de las señales biomédicas más importantes son:

- **Señales de Bioimpedancia:** Este tipo de señales tiene como objetivo llevar a cabo la medida de la impedancia eléctrica de los tejidos, ya que dicha impedancia puede aportar información sobre el sistema nervioso (GSR).
- **Señales Bioacústicas:** Son aquellas señales usadas por las vibraciones que se producen en los organismos. Con la ayuda de transductores acústicos se pueden registrar fenómenos acústicos producidos por el cuerpo como por ejemplo el sonido de las válvulas del corazón.

- **Señales Biomagnéticas:** Consiste en la medición de los campos magnéticos producidos por los órganos como el corazón, el cerebro o los pulmones que son capaces de poder producir una variación del campo magnético y ser registrada con los sensores adecuadas.
- **Señales Biomecánicas:** Se registran señales generadas por procesos mecánicos del cuerpo como la tensión o la fuerza mediante transductores.
- **Señales Bioquímicas:** Consiste en llevar a cabo mediciones químicas de tejidos vivos. Son capaces de aportar información acerca de la concentración de determinadas sustancias químicas que existen en el organismo.
- **Señales Bioópticas:** Son aquellas señales que son generadas por la luz que incide sobre algún sistema biológico. Un ejemplo de dicha señal es la fotopleletismografía (PPG).
- **Señales Bioeléctricas:** Los músculos y los nervios poseen células que generan este tipo de señales debido a los cambios electroquímicos que se producen en el interior de dichas células. Estas señales bioeléctricas son registradas mediante electrodos. Un ejemplo de dichas señales son el ECG y el EEG.

Los artefactos son señales externas no deseadas que se registran junto con las señales biomédicas. Aunque la presencia de ruido en el registro de biopotenciales es un hecho inevitable, es importante, el reconocimiento, la identificación y la eliminación de artefactos para poder minimizar la posibilidad de una incorrecta interpretación de dichos registros. En función de la fuente que genera el artefacto se encuentran los artefactos fisiológicos (la fuente es el cuerpo del paciente) y los artefactos externos (causas externas que generan interferencias).

## 2.2.1 Electrocardiograma

El corazón está compuesto por dos aurículas (cavidades superiores) y dos ventrículos (cavidades inferiores). La aurícula derecha es la encargada de recibir la sangre procedente de las venas y enviarla al ventrículo derecho, el cual se encarga de bombear la sangre hacia la aurícula izquierda pasando por los pulmones para oxigenar dicha sangre. A continuación, la sangre pasa de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo, donde una vez allí, se distribuye por todo el cuerpo y vuelve otra vez a la aurícula derecha completando el ciclo cardiaco [16].

La contracción y relajación del corazón se debe a una corriente de origen químico que se origina en el propio corazón. Al atravesar dicha corriente los diferentes tipos de células excitables que componen el corazón hacen posible que se contraiga o relaje con un cierto sincronismo (ciclo cardíaco). Dado que el cuerpo es un buen conductor, permite que dichos impulsos eléctricos sean registrados en diferentes zonas del cuerpo [17].

La frecuencia cardíaca está bajo control del sistema nervioso autónomo, que tiene una rama simpática y parasimpática. En una condición de estrés o de enfermedad surge una predominancia del sistema nervioso simpático que hace que el sistema eléctrico del corazón se vuelva inestable. Por lo tanto, es un marcador del estado de activación relativa del eje simpático-parasimpático [18], [19].

Un electrocardiograma (ECG) registra las señales eléctricas del corazón, es una prueba muy utilizada para inspeccionar la salud del corazón. La señal cardiaca registrada se caracteriza por tener un espectro de frecuencias entre 0 y 150 Hz [20] y una amplitud de entre 0,1 y 5 mV [21]. La frecuencia típica de la señal en reposo suele estar comprendida entre 60 y 100 pulsaciones por minuto. Si el ritmo cardiaco es menor a 60 pulsaciones en reposo se considera una alteración denominada bradicardia. Sin embargo, si el ritmo cardiaco es mayor a 100 pulsaciones en reposo se denomina taquicardia.

En la figura 2.1 se puede observar la morfología típica de un electrocardiograma. La onda P corresponde a la despolarización (contracción o sístole) de las aurículas, el complejo QRS corresponde a la despolarización (contracción o sístole) de los



ventrículos y la onda T corresponde a la repolarización (distensión o diástole) de los ventrículos. La repolarización de las aurículas se encuentra oculta por el complejo QRS.

Las derivaciones en un electrocardiograma son las diferentes perspectivas desde donde se puede observar el funcionamiento eléctrico del corazón. Dichas derivaciones corresponden a un posicionamiento concreto de los electrodos, que son los elementos que se actúan como transductor. Ya que las corrientes del cuerpo humano son de naturaleza iónicas mientras que las corrientes de entrada del amplificador de tensión son de naturaleza electrónica [22].

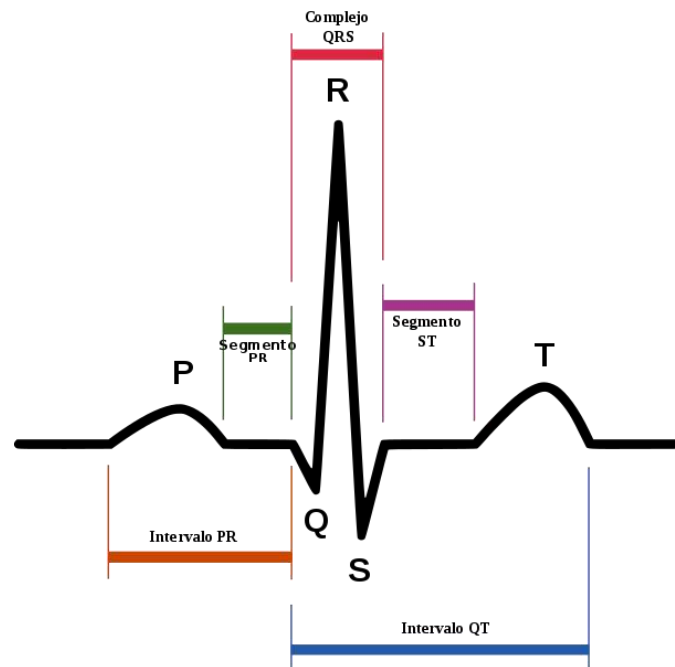


Figura 2.1. Morfología de la señal ECG, figura obtenida de [23].

Existen diferentes tipos de derivaciones [24]:

- Derivaciones bipolares estándar.
- Derivaciones monopares aumentadas.
- Derivaciones torácicas o precordiales.

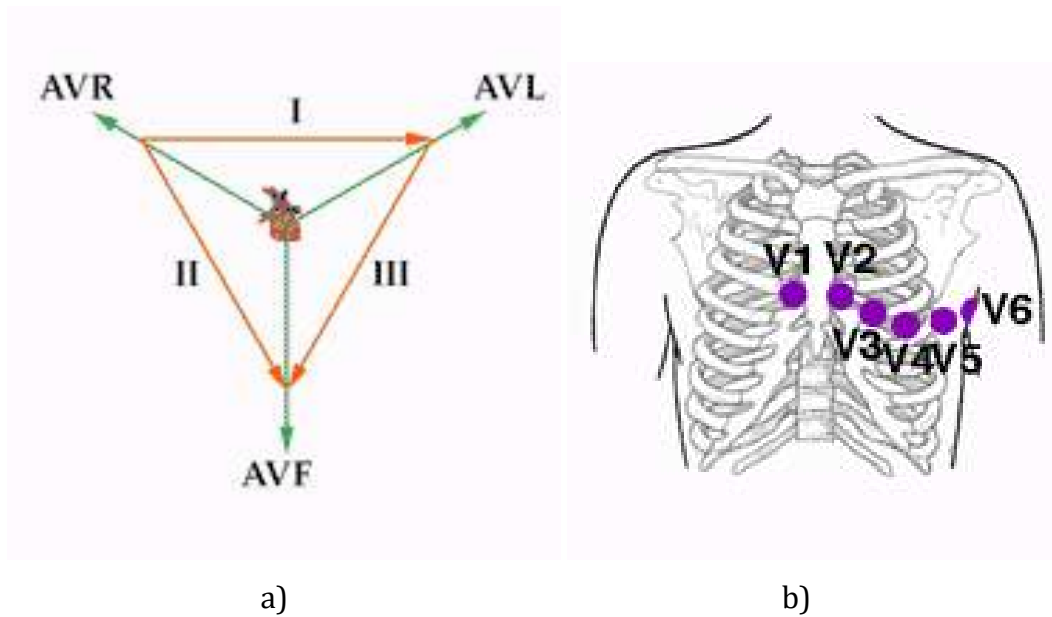


Figura 2.2. a) Derivaciones de extremidades y triángulo de Einthoven; b) Derivaciones precordiales.  
Figuras obtenidas de [25].

Las derivaciones bipolares estándar son 3 (DI, DII y DIII). La DI registra la diferencia de potencial entre el brazo izquierdo y el brazo derecho, la DII registra la diferencia de potencial entre la pierna izquierda y el brazo derecho y la DIII registra la diferencia de potencial entre la pierna izquierda y el brazo izquierdo. El conjunto de las tres derivaciones bipolares forma lo que se denomina el triángulo de Einthoven.

Las derivaciones monopoles aumentadas de las extremidades registran la diferencia de potencial entre un punto teórico en el centro del triángulo de Einthoven y el electrodo de cada extremidad. Por lo tanto, permite conocer el potencial absoluto en dicho electrodo. Siendo las derivaciones la aVR (potencial absoluto del brazo derecho), aVL (potencial absoluto del brazo izquierdo), aVF (potencial absoluto de la pierna izquierda).

Las derivaciones precordiales son seis (V1-V6) y son colocadas en la parte anterior del tórax. Son consideradas derivaciones monopoles porque registran el potencial absoluto del punto donde está colocado el electrodo respecto al terminal de Wilson, que es la media de las tres derivaciones periféricas. Las derivaciones

precordiales son las mejores derivaciones del electrocardiograma para poder observar alteraciones en el ventrículo izquierdo.

El electrodo más utilizado para llevar a cabo la adquisición de la señal de ECG es el electrodo de gel. Los electrodos de gel consisten en un botón metálico de cloruro de plata, el cual es rellenado con gel electrolítico o pasta conductora evitando así el contacto directo con la superficie de la piel y reduciendo los artefactos de movimiento. Este electrodo mantiene su posición gracias a que está unido a un disco de espuma cuya superficie tiene una sustancia adhesiva. No obstante, existen electrodos secos, los cuales se denominan de esta forma debido a que no disponen de gel electrolítico y tienen un contacto directo con la superficie de la piel. Con la acumulación de la transpiración por debajo de la superficie del electrodo seco, este comienza a humedecerse aumentando el área efectiva de contacto electrodo-piel de modo que la transpiración reemplaza la función del gel electrolítico obteniendo un comportamiento muy similar en ambos tipos de electrodos [26].

Los principales artefactos o fuentes de ruido asociadas en la captura de ECG son:

- Red de distribución eléctrica: la frecuencia de la corriente eléctrica es alterna y su frecuencia es de 50 Hz, por lo que es probable que se mezcle con la señal de ECG. Se puede eliminar de forma fácil mediante un filtro de frecuencia a 50 Hz.
- Artefactos de movimiento: Es producido por la actividad muscular, los movimientos debidos a la respiración o pequeños movimientos del paciente. El artefacto de movimiento es el ruido más difícil de eliminar, ya que el espectro de ruido se superpone a la señal de ECG, dificultando en gran medida su correcta eliminación.
- Ruido por contacto de electrodos: Es un ruido causado por las pérdidas de contacto entre el electrodo y la piel. Se suele dar en electrodos de mala calidad.

La variabilidad del ritmo cardíaco (Heart Rate Variability, HRV) es el fenómeno fisiológico de la variación en el intervalo de tiempo entre cada latido cardíaco, es decir, el tiempo entre un pico R y el siguiente pico R de la señal de electrocardiograma (ECG). Como muchos otros sistemas (sistema renal, sistema digestivo, etc.), el sistema cardiovascular está vinculado con el sistema nervioso central. Por lo tanto, a través de los latidos del corazón y de las variaciones que estos sufren se puede identificar una crisis epiléptica, ya que el periodo en el que ocurre un ataque de epilepsia afecta al sistema nervioso [27], [28]. En la figura 2.5 se puede observar gráficamente cual es la definición de la variabilidad del ritmo cardiaco (HRV).

## 2.2.2 Fotopletismografía

La fotopletismografía se basa en la variación de la ley de Beer-Lambert, la cual relaciona la cantidad de luz absorbida con las propiedades del material a través del cual viaja la luz [29]. La expresión es la que aparece en la ecuación 2.1:

$$I = I_0 e^{-\varepsilon(\lambda)cl} \quad (2.1)$$

Siendo  $I$  la intensidad de la luz transmitida,  $I_0$  la intensidad de la luz incidente,  $\varepsilon(\lambda)$  el coeficiente de extinción de la sustancia absorbente,  $\lambda$  la longitud de onda,  $c$  la concentración de la sustancia absorbente que es constante en el medio, y  $l$  es la longitud del camino óptico a través del medio.

La fotopletismografía (PPG) es una técnica no invasiva de medición óptica de los cambios volumétricos de la sangre en áreas periféricas como lo lóbulos de las orejas, las yemas de los dedos del pie y la mano. Estos cambios volumétricos son debidos al ciclo cardiaco del corazón, ya que en la fase sistólica (contracción) se produce el bombeo de la sangre rica en oxígeno a través de las arterias y en la fase diastólica (relajación), la sangre pobre en oxígeno retorna al corazón a través de las venas.

El sistema de medida PPG es capaz de irradiar luz en dos longitudes de onda distintas a través de los tejidos y medir la señal de la luz que es absorbida por dichos tejidos (figura 2.3). Típicamente, el sistema está compuesto por un fotodetector y dos diodos LED de diferentes longitudes de onda para analizar la hemoglobina (un haz de luz roja con una longitud de onda aproximadamente de 650nm y un haz de luz infrarroja con una longitud de onda de aproximadamente 950nm). El fotodetector es capaz de detectar la luz que no ha sido absorbida. Cuanto más oxigenada está la sangre (más oxihemoglobina contiene), mayor será la cantidad de radiación infrarroja absorbida. Sin embargo, cuanto menos oxigenada esté la sangre (más desoxihemoglobina contiene), mayor será la cantidad de radiación roja absorbida [28], [30].

Cabe destacar que con un solo LED se puede obtener la onda de pulso tal y como muestra la figura 2.4. Sin embargo, se suele disponer de dos diodos LED de diferentes longitudes de ondas para poder determinar además de la onda de pulso, el nivel de saturación de oxígeno en la sangre ( $SpO_2$ ).

Existen dos configuraciones para obtener la señal de fotopleetismografía, una de ellas consiste en colocar el diodo led a un lado del tejido y el fotodetector al otro lado del mismo, midiendo el fotodetector de esta forma la luz transmitida. Otra configuración consiste en disponer el diodo led y el fotodetector en el mismo lado del tejido de tal forma que el fotodetector mida la reflexión de luz. En la figura 2.3 se pueden observar las dos configuraciones descritas anteriormente para llevar a cabo la obtención de la señal de PPG [31].

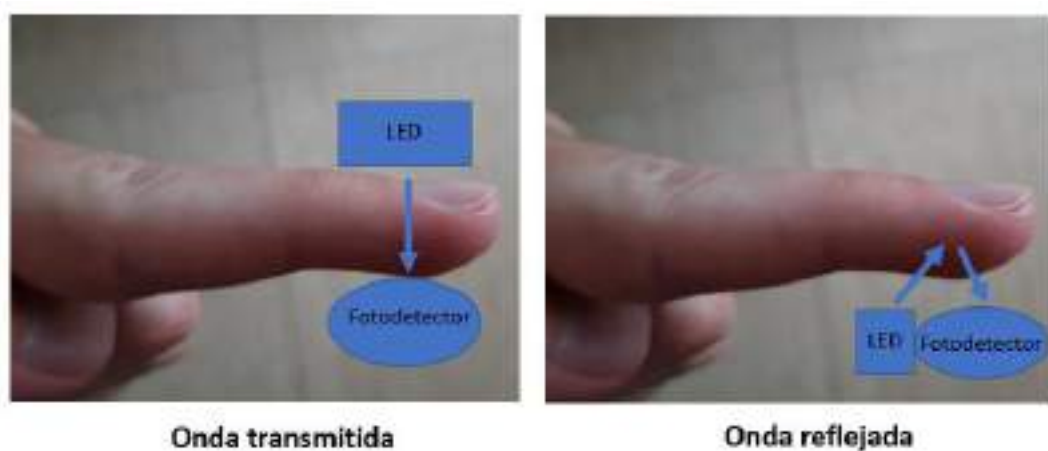


Figura 2.3. Configuraciones de la obtención de la señal de PPG.

La forma del pulso de la onda de fotopleletismografía se puede analizar en dos fases: la fase anacrótica que corresponde al flanco de subida de la señal de pulso y la catacrótica que corresponde al flanco de bajada de la señal de pulso. La primera fase corresponde con la sístole y la segunda con la diástole y las ondas reflejadas. Cabe destacar que en la fase catacrótica normalmente se puede ver una muesca dicrótica en pacientes con un estado cardiovascular saludable. En la figura 2.4 se puede observar la morfología típica de una señal de PPG. Cabe destacar que el mayor artefacto o fuente de ruido asociado a esta señal es el movimiento del dedo o de las articulaciones contiguas al vaso sanguíneo por el cual circula el flujo de la sangre.

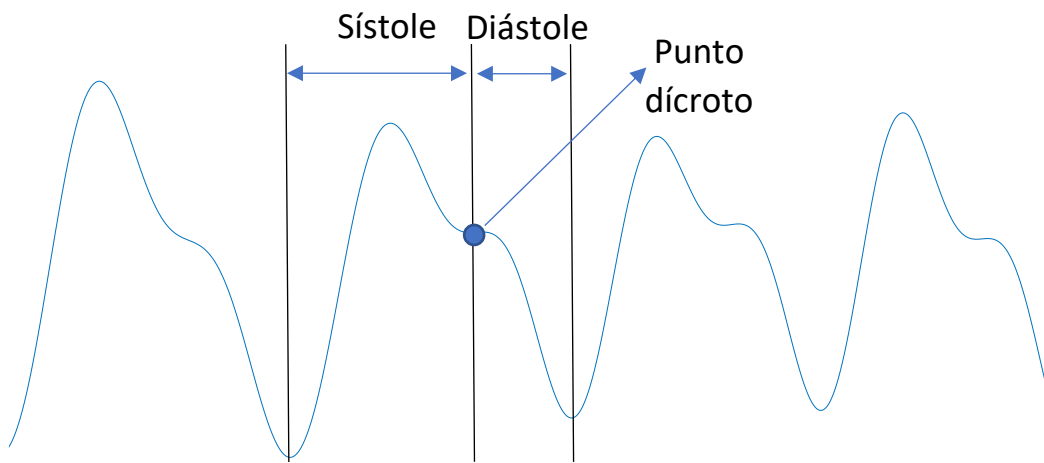


Figura 2.4. Morfología de la señal PPG.

El tiempo de tránsito del pulso (PTT) es el tiempo que tarda la forma de onda de la presión del pulso (PP) en propagarse a lo largo del árbol arterial. Normalmente se suele medir el tiempo transcurrido entre el valor máximo de la onda de pulso captada con un sensor de PPG y el valor máximo de la onda de pulso captada con otro sensor de PPG separado una distancia  $l$  (para medir el retraso de la onda de pulso). También se suele medir como PTT el tiempo transcurrido desde que se produce la onda R del electrocardiograma hasta que la onda de pulso captada por el sensor de fotopleletismografía llega a su valor máximo. El parámetro PTT es usado como un indicador de cambio de la presión arterial [32], [33]. Dicho parámetro es inversamente proporcional a la presión sanguínea, debido a que un aumento en la

presión arterial provoca que la onda de pulso viaje antes al lugar de la periferia de medida (yema dedo índice) reduciéndose de esta manera el tiempo de tránsito de pulso. Sin embargo, cuando la presión arterial disminuye, el tiempo de tránsito de pulso aumenta. En la figura 2.5 se puede observar la definición gráfica del tiempo de tránsito de pulso (PTT). La actividad convulsiva puede provocar tanto una disminución como un aumento de la presión arterial, probablemente debido a la estimulación o inhibición de la función autonómica central diferenciada por la actividad epiléptica que se propaga a diferentes redes neuronales del sistema nervioso autónomo central [34], [35].

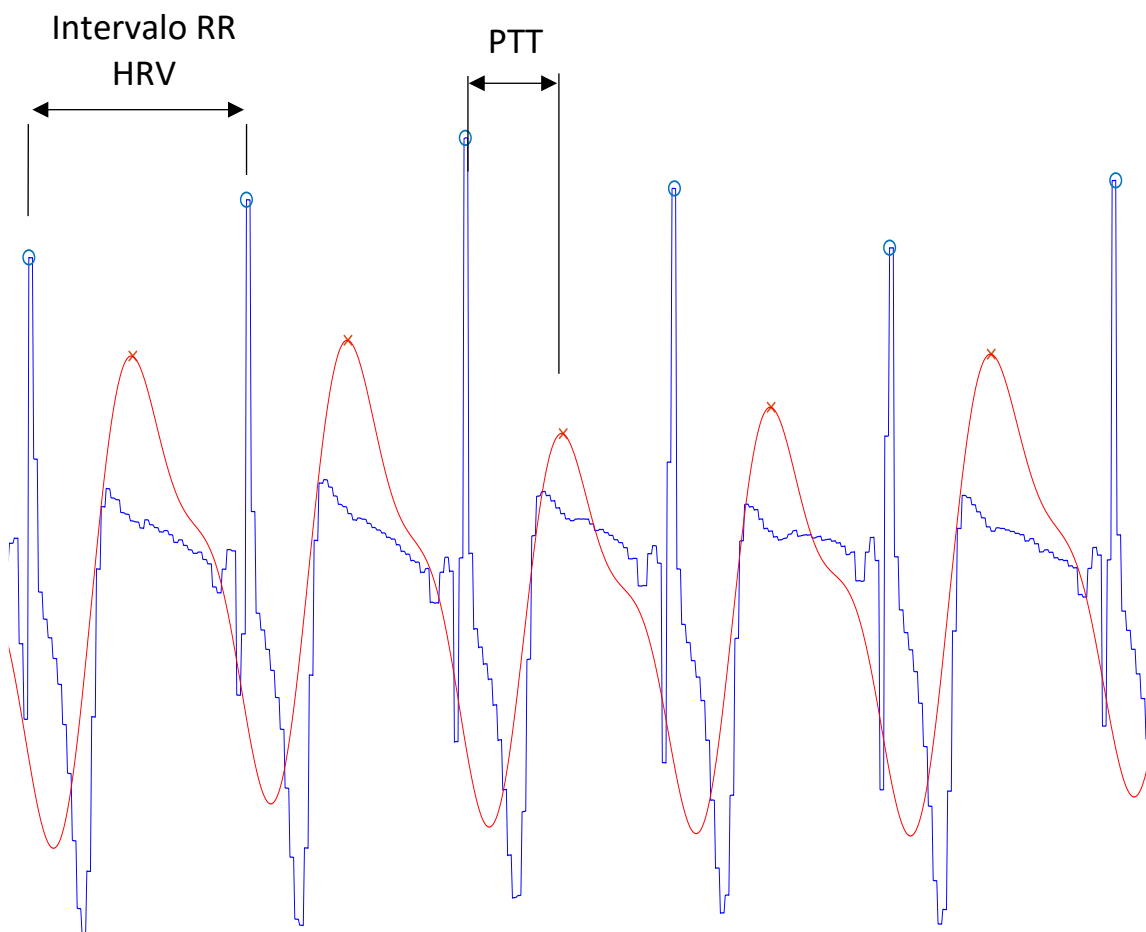


Figura 2.5. Parámetros HRV y PTT.

La velocidad a la cual viaja la onda de pulso (VOP) es proporcional a la distancia existente entre los dos puntos arteriales en los que se mide el tiempo de tránsito de pulso ( $l$ ) e inversamente proporcional al (PTT). El descenso de la VOP puede explicarse por medio de la ecuación de Moens-Korteweg. En esta fórmula (**ecuación 2.2**), la VOP es directamente proporcional al espesor de la pared vascular  $h$  y al módulo de Young  $E$ , e inversamente proporcional al diámetro del vaso  $d$  y la densidad de la sangre  $\rho$ . A mayor espesor y rigidez de la pared, mayor va a ser la VOP y a mayor diámetro del vaso y densidad del fluido, la VOP va a ser menor [36], [37], [38].

$$\text{VOP} = \frac{\Delta x}{\Delta t} = \frac{l}{\text{PTT}} = \sqrt{\frac{Eh}{\rho d}} \quad (2.2)$$

### 2.2.3 Electromiograma

Las neuronas motoras transmiten señales eléctricas que hacen posible que los músculos se contraigan. La electromiografía es una técnica en la que se registra la actividad eléctrica de los músculos. El rango de amplitud de la señal EMG es 0-10 mV. Para llevar a cabo la adquisición de la señal de EMG existen dos tipos de electrodos, de superficie (sobre la piel) y de inserción o aguja (internos). Los electrodos deben proporcionar una señal eléctrica de calidad, a través de un buen contacto, una impedancia baja y poco ruido [39], [40], [41].

Los electrodos de superficie son colocados en la piel sobre el músculo, son los más utilizados. Sus principales ventajas son que no son invasivos y por lo tanto no producen dolor y son muy fáciles de colocar. Sus principales inconvenientes son que permiten un registro más global del músculo estudiado a nivel superficial y es muy probable que se registren señales que provienen de otros músculos y/o artefactos de movimiento. Cabe destacar que estos electrodos pueden ser utilizados únicamente en músculos superficiales. Cuando se utilizan estos electrodos se denomina electromiografía de superficie (sEMG). En la figura 2.6 se puede observar



la morfología de una señal de sEMG de un individuo sano durante tres contracciones musculares sucesivas.

Los electrodos de inserción o aguja: son electrodos invasivos que se introducen en el músculo mediante una aguja. La principal ventaja es que permiten un registro más localizado del músculo posibilitando el estudio de los músculos profundos. Dado que los electrodos son agujas que irán insertadas en el músculo, es necesario que se lleve a cabo la colocación de estos por personal médico cualificado.

Algunas de las aplicaciones que tiene la electromiografía son: el diseño de prótesis mioeléctricas de extremidades, el análisis de entrenamiento deportivo [42] y la fatiga muscular, la rehabilitación muscular, etc. Además, los dispositivos basados en EMG, son especialmente útiles para las crisis tónico-clónicas, ya que dichas convulsiones permiten la inmediata detección del ataque epiléptico [43]. También es bastante frecuente el uso de acelerómetros, ya que es un método muy extendido para el reconocimiento y detección de crisis epilépticas.

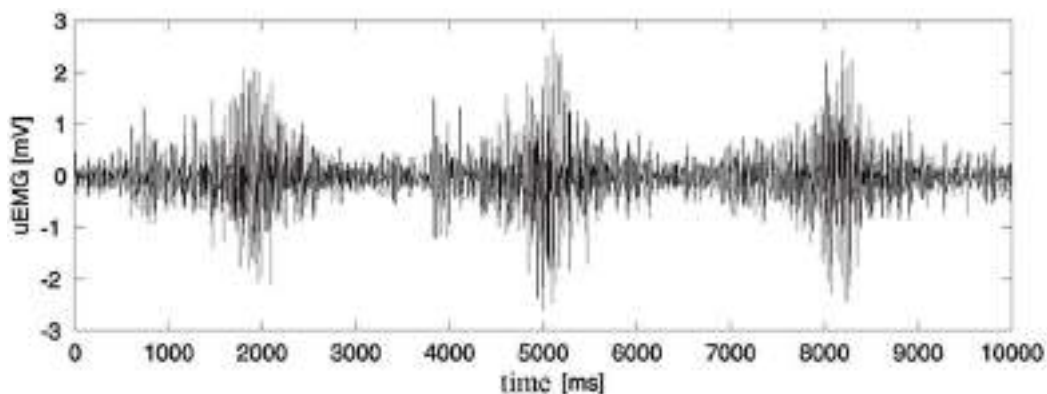


Figura 2.6. Señal de sEMG, imagen obtenida de [44].

## 2.2.4 Electroencefalograma

El sistema nervioso es el encargado de la coordinación de todas las actividades, del organismo. Está constituido por unas células denominadas neuronas, que son capaces de llevar a cabo la transmisión de impulsos eléctricos a lo largo de una gran red de terminaciones nerviosas. Está formado por el encéfalo, la médula espinal, los nervios y el sistema autónomo. El encéfalo se encuentra dentro del cráneo y es la

parte más voluminosa del sistema nervioso central. Dentro del encéfalo se distinguen tres partes: el cerebelo, el bulbo raquídeo y el cerebro.

El cerebelo se encuentra detrás del cerebro. Es el encargado de llevar a cabo la regulación de la actividad muscular para el mantenimiento del equilibrio. Además, se encarga de coordinar los movimientos y de realizar otras actividades motoras.

El bulbo raquídeo es la continuación de la médula espinal que se engruesa al entrar en el cráneo. Forma parte del sistema nervioso autónomo y se encarga de regular el funcionamiento del sistema cardiorrespiratorio, además de los movimientos de la tos, el estornudo, el vómito, la masticación, etc.

El cerebro es la parte más importante, está formado por la sustancia gris en la parte exterior y la sustancia blanca en la parte más interna. Su superficie tiene unas arrugas o salientes denominadas circunvoluciones. Se encuentra dividido incompletamente por una hendidura en dos partes, llamados hemisferios cerebrales.

El hemisferio izquierdo se encarga de las funciones lógicas, el analítico y verbal, fragmentario y secuencial. Controla la mano derecha, la habilidad numérica, el lenguaje y el pensamiento racional, la escritura y la lectura. Sin embargo, el hemisferio derecho reconoce imágenes, controla las facultades artísticas y la sensibilidad espacial, procesa la información de manera global y simultánea, controla la mano izquierda, la imaginación y las emociones. Cada hemisferio cerebral está dividido en cuatro lóbulos (figura 2.7), cada lóbulo coordina diferentes procesos cognitivos. Las principales funciones de cada lóbulo son [45]:

- **Lóbulo Frontal:** se encarga de llevar a cabo el procesamiento de la información del movimiento, la atención, la toma de decisiones, la motivación, el habla, la regulación emocional, el razonamiento y la conducta.
- **Lóbulo Parietal:** se encarga de integrar información del gusto, el tacto, la temperatura, la presión y el dolor.

- **Lóbulo Occipital:** procesa información relacionada con la visión.
- **Lóbulo Temporal:** es el encargado del procesamiento de la información auditiva, reconocer el lenguaje y procesar la memoria.

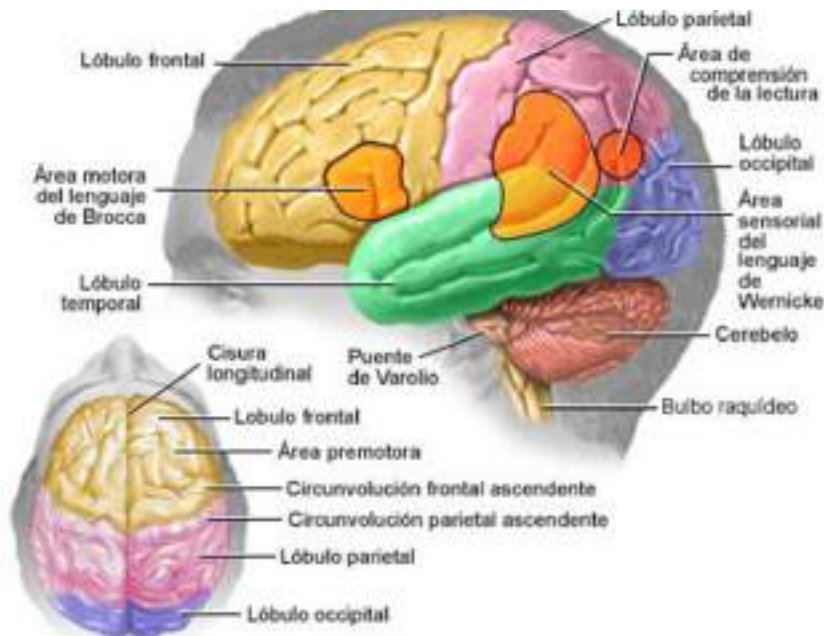


Figura 2.7. Vista lateral del encéfalo. Imagen obtenida de [46].

El electroencefalograma es una técnica de monitorización electrofisiológica que permite registrar la actividad eléctrica del cerebro. Dicha técnica es capaz de medir las fluctuaciones de voltaje o potencial eléctrico causadas por la actividad eléctrica de las neuronas, ya que el tejido nervioso tiene la capacidad de generar potenciales eléctricos que son la base de la excitabilidad del organismo [47]. Dichas fluctuaciones pueden ser analizadas en el dominio del tiempo, en términos de contenido espectral o de características [48], [49].

Las señales EEG tienen una magnitud de 5 a 300  $\mu\text{V}$  y un ancho de banda que va desde los 0.5 Hz hasta los 100 Hz. Las ondas emitidas por el cerebro, que pueden captarse mediante el EEG, se pueden clasificar en distintos tipos, dependiendo de la frecuencia [50]:

- **Ondas delta** (<4 Hz): son las que tienen una mayor amplitud de onda y se relacionan con el sueño profundo.

- **Ondas theta** (4-8Hz): Se relaciona con las tareas cognitivas internas, capacidades imaginativas, con la reflexión y el sueño.
- **Ondas alfa** (8-13Hz): predomina cuando el Sistema Nervioso Central se encuentra en reposo, relajado pero despierto y atento.
- **Ondas beta** (13-30 Hz): Están asociadas a tareas cognitivas externas, actividades relacionadas con la concentración como puede ser resolver un problema matemático.

La actividad bioeléctrica puede registrarse mediante distintos procedimientos, que se diferencian entre sí en el grado de invasión que conlleva en el paciente. Ordenados de menor a mayor invasión en el paciente, los electrodos se pueden situar: sobre el cuello cabelludo, en la base del cráneo, en el cerebro expuesto y en localizaciones profundas del cerebro. Los electrodos más usados son:

- **Electrodos superficiales:** Son electrodos no invasivos que son colocados sobre el cuero cabelludo. A su vez existen diferentes tipos:
  - Adheridos: Están formados por pequeños discos metálicos que son adheridos con pasta conductora y son fijados mediante un aislante.
  - De contacto: Consisten en tubos de plata enroscados a través de unos soportes de plástico los cuales son sujetado al cráneo mediante bandas elásticas.
  - En casco de malla: Los electrodos están incluidos en un casco elástico. Supone una mayor comodidad para el paciente en pruebas que son de larga duración y presenta gran inmunidad frente a artefactos. Cabe destacar que es la configuración más utilizada en los hospitales (figura 2.8).
- **Electrodos basales:** son electrodos semi-invasivos, ya que requieren de una cirugía menor con anestesia local. Cabe destacar, por su relevancia, los electrodos esfenoidales, que recogen información de la actividad en la región media temporal y se pueden dejar fijos durante varias semanas sin tener efectos secundarios.

- Electrodo quirúrgico [51]: son electrodos invasivos utilizados durante la intervención quirúrgica y son manipulados solamente por el neurocirujano. Pueden ser duros, corticales o intracerebrales.



Figura 2.8. Gorro con electrodos incorporados para la realización de EEG.

La colocación de los electrodos para el EEG utilizando el casco de malla (gorro) sigue el sistema internacional, que los etiqueta según el área de la corteza cerebral que está siendo registrado por cada electrodo [52]. Las principales áreas son frontopolar (Fp), frontal (F), central (C), temporal (T), parietal (P) y occipital (O). En lo que se refiere a su ubicación lateralizada, los números impares (1, 3, 5, 7) se refieren a los electrodos que se encuentran colocados en el hemisferio izquierdo, mientras que los números pares (2, 4, 6, 8) se refieren a los electrodos que están colocados en el hemisferio derecho. Los electrodos que están sobre la línea media, denominada línea cero, están etiquetados con la letra z. Según el porcentaje de la distancia entre los electrodos, se encuentra el layout 10-20 (figura 2.9) con una distribución de distancias del 10% y el 20% (con un total de 21 sensores), si partimos de una de las curvas de referencia central sagital y coronal. Si estas líneas centrales se dividen en un 10%, entonces tenemos el layout 10-10 (con un total de 81 electrodos) [53].

Gracias a este estándar de ubicación de los electrodos para EEG del cuero cabelludo, se puede asociar fácilmente el EEG de un electrodo dado con diferentes funciones cerebrales dependiendo de su ubicación en el layout del sensor. La siguiente figura representa las funciones del cerebro por área y su equivalente con el sistema de electrodos 10-20.

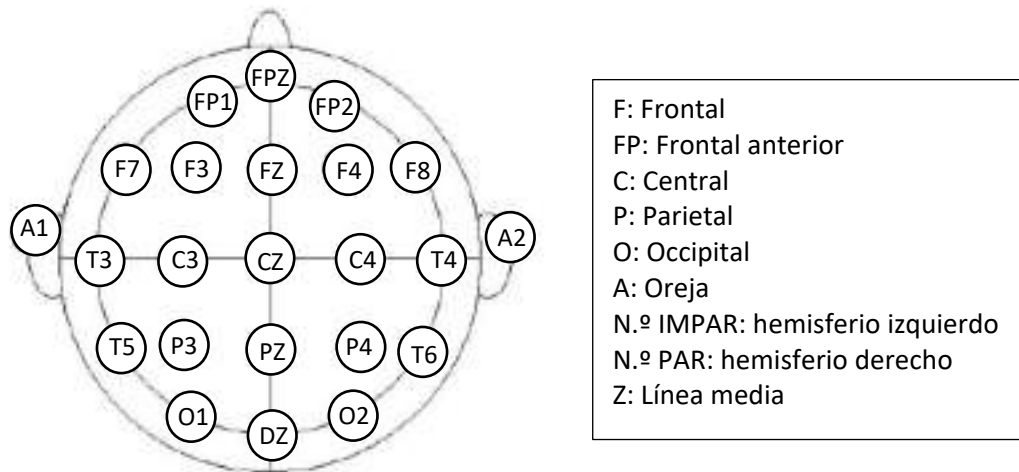


Figura 2.9. Colocación de los electrodos en EEG.

La señal de EEG es una medida tomada a partir de la diferencia de tensión entre dos electrodos, dado el alto número de electrodos que se colocan, puede dar lugar a múltiples combinaciones. Por lo tanto, dependiendo del número de canales registrados, habrá que seleccionar cuáles de los electrodos deben ser la fuente de señal registrada en el electroencefalógrafo, dependiendo del número de canales disponibles y del propósito específico del registro a realizar. Normalmente los registros de EEG se clasifican en:

- **Registros Monopolares:** se registra la señal de cada uno de los electrodos independientemente de la de los demás. El electrodo de registro se llama electrodo activo y el segundo electrodo es el de referencia. Por lo tanto, el electrodo de referencia debe situarse a potencial cero, colocándose habitualmente en el lóbulo de la oreja.

- **Registros Bipolares:** se registran las diferencias de tensión entre cada par de electrodos (dos a dos). Dado que los dos electrodos de cada pareja son activos, es posible realizar un número enorme de registros bipolares diferentes, derivando en muchas combinaciones que no resultan de interés. Dado esto se seleccionan las más interesantes formándose lo que se denomina montaje.

Algunos de los artefactos fisiológicos más importantes de la señal de EEG son [50]:

- **Artefactos de los ojos y los párpados:** son artefactos debidos al movimiento ocular. El parpadeo de los ojos produce señales de elevada amplitud, muchas veces superiores a las señales del EEG produciendo ondas lentas (3-10 Hz).
- **Artefactos asociados al EMG:** La contracción muscular como la masticación o deglución puede producir un tren de picos de baja amplitud y elevada frecuencia. Suele aparece en los electrodos frontal y temporal. Normalmente en las pruebas hospitalarias se monitoriza la señal EMG para descartar este artefacto.
- **Artefactos asociados al ECG:** debido a la actividad eléctrica del corazón puede aparecer una señal de ECG cerca de la región temporal izquierda. Este artefacto es fácilmente detectable debido a que la mayoría de las frecuencias están cerca de 1Hz y la amplitud está en varios milivoltios.
- **Respiración:** Los movimientos respiratorios pueden llegar a generar oscilaciones lentas.

Por otro lado, algunos de los artefactos no fisiológicos más importantes de la señal de EEG son:

- **Artefacto de la red eléctrica:** la frecuencia de la corriente eléctrica es alterna y su frecuencia es de 50 Hz, por lo que es probable que se mezcle con la banda

beta de la señal EEG. Este artefacto afecta a todos canales. Se puede eliminar de forma fácil mediante un filtro de frecuencia a 50 Hz.

- Artefacto de electrodo: el mal contacto del electrodo en el cuero cabelludo puede dar lugar a artefactos de baja frecuencia, normalmente dicho artefacto se limita a un electrodo.
- Artefacto de movimiento: surge debido a la pérdida de contacto del electrodo por un movimiento accidentado del paciente.
- Artefacto por electricidad estática: es producido por ropa o algún tipo de manta que envuelve al paciente durante la prueba de EEG. Dicho artefacto es observable debido al impulso eléctrico brusco o punta que se registra.

A la hora de llevar a cabo el diagnóstico de la epilepsia, el uso del encefalograma permite obtener una buena visualización de una actividad eléctrica cerebral anormal y brusca siendo, por tanto, también identificable el tipo de crisis que tiene el paciente [54], [55], [56]. Entre las alteraciones del EEG más frecuentes en estas encefalopatías se encuentran el patrón de “descarga-supresión”, las descargas epilépticas de puntas (punta-onda lenta) [57]. En la figura 2.10 se puede observar el patrón punta-onda lenta en las señales de EEG.



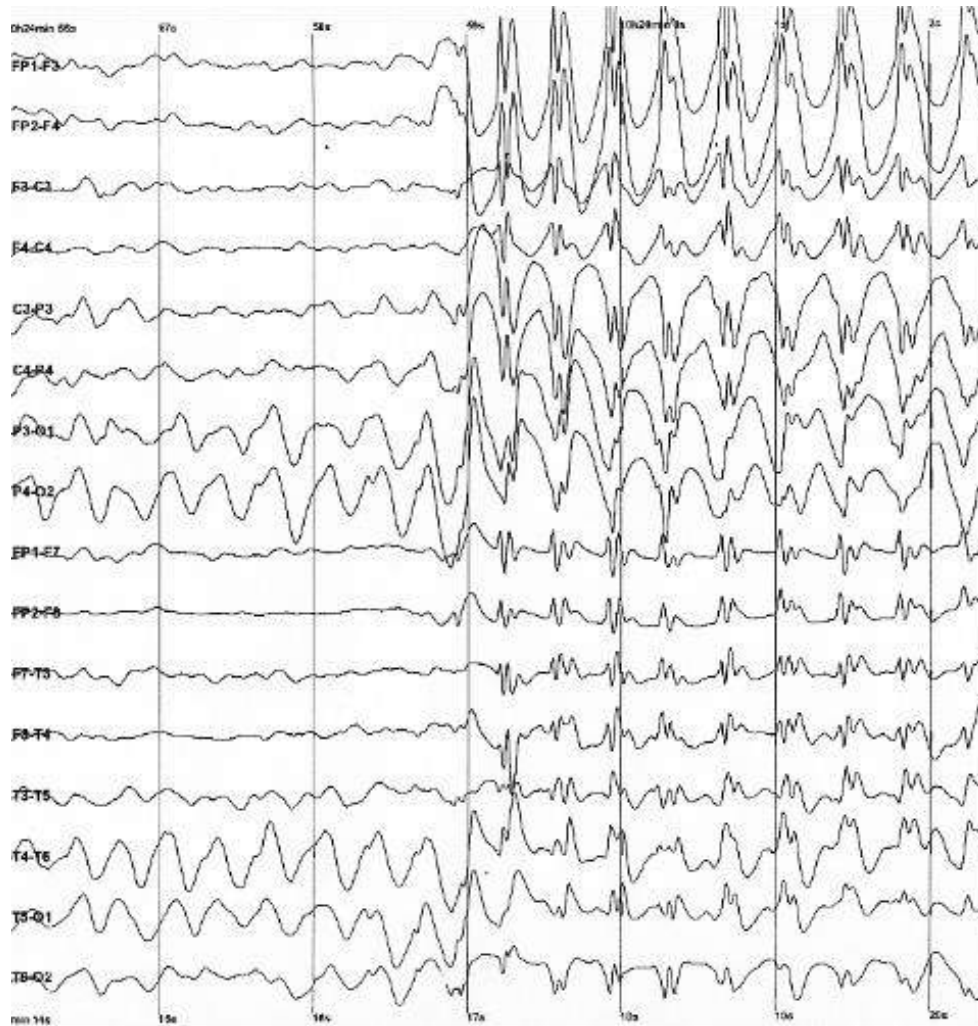


Figura 2.10. Punta-onda lenta epiléptico en descargas monitorizadas con EEG [58].

### 2.2.5 GSR

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) es la parte del sistema nervioso que controla y regula los órganos internos como el corazón, el estómago, hígado, sin necesidad de tener que realizar un esfuerzo de manera consciente por parte del organismo. El SNA está compuesto por grandes sistemas: el sistema nervioso parasimpático y el sistema nervioso simpático.

El sistema nervioso parasimpático se activa durante los períodos de descanso, en ellos se reduce la presión arterial, así como la frecuencia cardíaca y respiratoria. En cambio, el sistema nervioso simpático es el encargado de preparar al cuerpo para situaciones de alerta o fuerza de manera que aumenta la frecuencia cardíaca,

incrementa la retención de oxígeno y causa la dilatación de los vasos sanguíneos para aumentar el suministro de sangre. Ambos sistemas trabajan juntos con el objetivo de garantizar que el cuerpo pueda responder adecuadamente a los diferentes estímulos que se presenten.

La respuesta galvánica de la piel (GSR), también conocida como actividad electrodérmica (EDA), se encarga de registrar las variaciones de conductancia de la piel causadas por el cambio de sudoración de esta. Este hecho se basa en que la resistencia de la piel varía con el estado de las glándulas sudoríparas, y estas últimas están reguladas por el sistema nervioso autónomo. Por lo tanto, si la rama simpática del sistema nervioso autónomo está muy excitada, la actividad de la glándula sudorípara también aumenta, y consecuentemente también aumenta la conductancia de la piel. De esta forma, se considera que la conductancia de la piel es una medida de las respuestas del sistema nervioso simpático [59], [60]. Existen numerosos estudios en los que se ha analizado la relación entre la señal GSR y algunos estados mentales, como por ejemplo estrés o cansancio [61].

Para llevar a cabo el registro de la señal GSR se utilizan dos electrodos, generalmente colocados en el dedo índice y corazón de la mano. Para medir la conductancia de la piel, se aplica una tensión de bajo voltaje entre los dos electrodos, de tal forma que, midiendo la corriente eléctrica, se puede determinar la resistencia (que es la inversa de la conductancia) mediante la ley de Ohm. Cada persona tiene un nivel de conductancia de la piel distinto, normalmente suele oscilar entre 1 -50  $\mu\text{S}$ .

Para llevar a cabo la medida del GSR se ha usado de forma tradicional la corriente continua. Al utilizarse esta, los componentes capacitivos de la piel no afectan al paso de la señal por la misma, de este modo solamente es posible medir la resistencia que esta ofrece al paso de la corriente. Por ello, se usan comúnmente los puentes de Wheatstone para acondicionar la señal y obtener una tensión proporcional a la resistencia de la piel.

Aunque de forma tradicional ha sido la corriente continua la opción predominante para adquirir la señal de GSR, el uso de la corriente alterna presenta algunas ventajas. Su uso ha sido menos estudiado que la corriente continua. Sin

embargo, estas corrientes no son capaces de poder interactuar con las componentes capacitivas variables de las membranas celulares que se encuentran en las glándulas sudoríparas, por lo que la utilización de frecuencias mayores a cero puede ofrecer información adicional [62].

En la figura 2.11 se puede observar una medida de conductancia de la piel obtenida de [63] donde se estudia de forma independiente la correlación entre la EDA y la neuropatía diabética. En dicha figura se puede apreciar un cambio brusco en el valor de conductancia de la piel en uno de los participantes que era propenso al sobresalto.

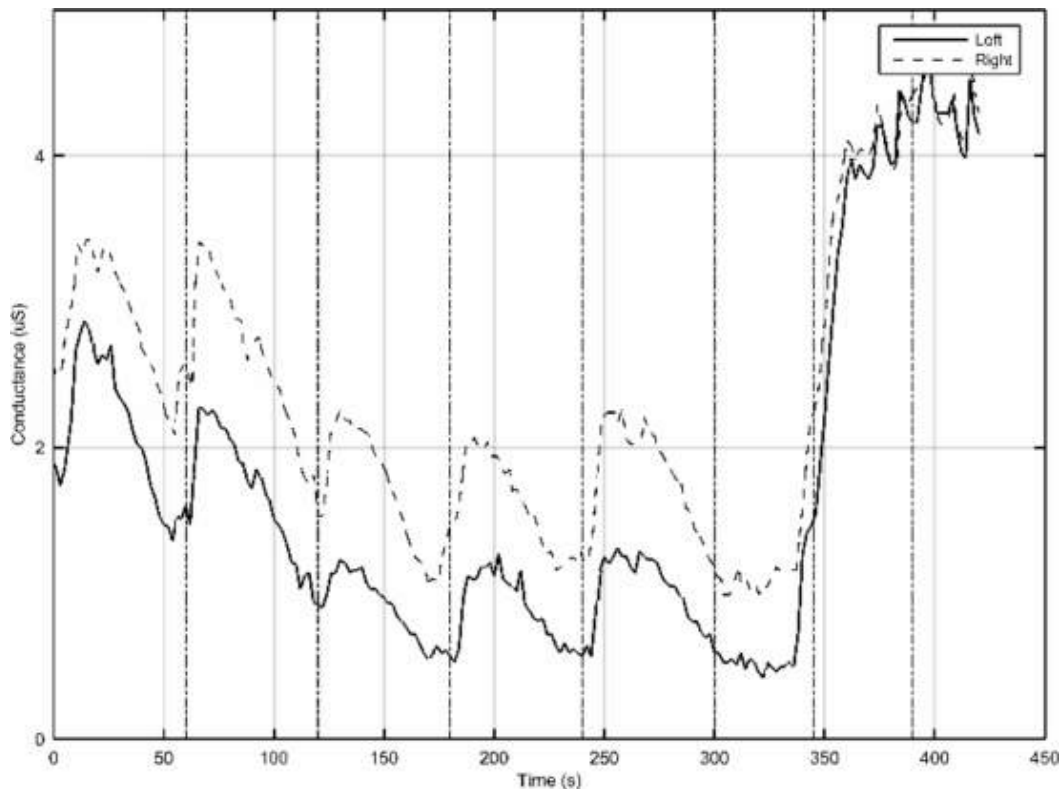


Figura 2.11. Medida de la respuesta galvánica de la piel [63].

Cabe destacar que la señal de GSR es muy sensible al movimiento, consecuentemente, dificulta enormemente la monitorización ambulatoria de dicha señal. No obstante, se han desarrollado numerosos dispositivos para detectar crisis epilépticas mediante EDA (actividad electrodérmica) [64], [65], [66].

## 2.3 Dispositivos de monitorización

Actualmente hay tecnologías biomédicas personalizables, sistemas inteligentes sensibles al movimiento [67] y otros parámetros de señales biológicas, diseñados específicamente para la detección de crisis epilépticas [68].

En la **tabla 2.1** se pueden observar las principales señales que existen para llevar a cabo la monitorización de las crisis epilépticas, el tipo de crisis que es capaz de detectar cada una de ellas, así como sus ventajas e inconvenientes.

Tabla 2.1. Resumen de señales para la monitorización de crisis epilépticas.

Señal	Tipo de crisis	Ventajas	Desventajas
EEG	Focal y generalizada	Buena detección con muchos electrodos	Molesto
EMG	Generalizada	Detección rápida	Solamente es capaz de detectar las convulsiones
ECG	Focal y generalizada	Fácil lectura	Interferencia con la señal EMG en las convulsiones
EDA	Focal y generalizada	Fácil lectura	Sensible al movimiento
Vídeo	Generalizada	No es molesto para el paciente	Solamente es capaz de detectar convulsiones

### 2.3.1 Alarmas de movimiento

Las alarmas de movimiento resultan especialmente útiles para las crisis generalizadas de tipo tónico-clónicas [69]. Dichas crisis presentan convulsiones que se caracterizan por movimientos físicos rápidos, rítmicos, involuntarios (no a propósito), que suelen durar varios segundos, en ellas los músculos son los principales afectados. Es por ello que estos tipos de dispositivos detectan cuando se

está produciendo una crisis epiléptica, por lo que no pueden predecir el ataque, sino solamente notificar o avisar cuando se está sufriendo una crisis.

SAMi® (Smart Activity Monitor for individuals) es un monitor de actividad del sueño para aquellas personas que necesitan ser observadas mientras duermen [70]. Es capaz de registrar movimientos inusuales en la noche gracias a una cámara de vídeo infrarrojo remota que envía la información a una aplicación que se ejecuta en un dispositivo iOS como un iPhone (figura 2.12). La aplicación de SAMi® lleva a cabo un análisis del video de actividad inusual, de tal forma que cuando detecta un evento inusual, suena una alarma y graba audio y video en vivo desde la cámara de red de SAMi®. En pocos segundos, la persona o el cuidador puede tomar cualquier acción necesaria para el cuidado de la crisis epiléptica.



Figura 2.12. SAMi®

Medpage MP5® utiliza un sensor de movimiento que se coloca debajo del colchón de las personas epilépticas a una posición más o menos a la altura del hombro con el objetivo de detectar el movimiento de las crisis tónico-clónicas [71]. Debido a que algunas personas vocalizan antes o durante una convulsión, lleva incorporado un micrófono que monitorea continuamente el sonido, que previamente ha sido sintonizado en frecuencia para detectar sonidos humanos. De esta forma mejora la detección confiable de convulsiones. Como se puede ver en la figura 2.13, el monitor es alimentado por un cargador y baterías. El sensor de movimiento tiene un control de sensibilidad que permite el ajuste según el cuerpo del paciente, su peso y sus condiciones físicas. Además, dispone de una configuración que detecta solamente movimientos inusuales prolongados, permitiendo a una persona darse la vuelta,

toser o reposicionarse en su cama sin que se genere una alarma. Gracias a esta última característica se eliminan virtualmente muchas falsas alarmas [13].



Figura 2.13. Medpage MP5®

Emfit MM® es un monitor de movimiento compuesto por un sensor de cama y una unidad de control. La almohadilla del sensor dinámico se coloca debajo del colchón (como muestra la figura 2.14) y detecta incluso los movimientos más leves de la persona que se encuentra arriba, incluidos los micro-movimientos causados por los latidos del corazón. El sensor está conectado a la unidad de control con un cable de interconexión. Cuando los movimientos más rápidos y sostenidos continúan más tiempo que los umbrales preestablecidos, se activa una notificación [72].



Figura 2.14. Emfit MM®

Brain Sentinel® es un sistema de monitoreo y alerta que recoge datos exactos y completos sobre convulsiones tónico-clónicas [73]. Dicho dispositivo se coloca en el bíceps, como muestra la figura 2.15, para medir la actividad del músculo a través de

la piel mediante electromiografía de superficie (sEMG). El sistema no es invasivo y es capaz de detectar y monitorear continuamente las señales sEMG que reflejan la actividad en las cortezas motoras del cerebro. El monitor sEMG toma 1000 muestras cada segundo. La colocación en el bíceps es fiable para la detección de actividad motora, como lo que podría ocurrir durante una crisis convulsiva. El sistema también proporciona grabación del evento y un diario de convulsiones para la persona con epilepsia y sus cuidadores. La información es resumida y almacenada para la interpretación por parte del médico. Esta información ayuda a los médicos a conocer las frecuencias de convulsiones de sus pacientes, sin depender simplemente de informes individuales o de testigos que pueden subestimar la verdadera frecuencia de las convulsiones. El sistema proporciona una alarma en tiempo real en caso de una convulsión generalizada. Pueden alertar a un cuidador designado que puede proporcionar atención médica inmediata. Por lo tanto, puede reducir al mínimo el riesgo de lesiones debidas a un ataque.



Figura 2.15. Brain Sentinel®

### 2.3.2 Sistemas inteligentes

Estos sistemas combinan tecnologías de sensorización inteligente y sistemas de comunicación entre diferentes usuarios (el paciente, sus cuidadores y el personal sanitario) y permiten que las personas epilépticas tengan un control activo en el cuidado de su salud. La eficacia y fiabilidad de uno de estos dispositivos, el denominado SmartWatch® (figura 2.16), ha sido evaluada en Estados Unidos [74].

SmartWatch® es un reloj de pulsera patentado, inteligente y no invasivo que supervisa continuamente al usuario y alerta instantáneamente a los familiares y cuidadores sobre la aparición de patrones de movimiento anormales similares a los causados por las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

Cuando SmartWatch® detecta movimientos de agitación repetitivos, envía automáticamente alertas de texto y llamadas telefónicas del teléfono Android con conexión Bluetooth a los destinatarios de alerta designados. En segundos, los miembros de la familia reciben las alertas de SmartWatch®, que incluyen la fecha, la hora, la ubicación del GPS y la duración del evento. Los usuarios pueden acceder de forma segura a esta información y compartirla con sus médicos, proporcionándoles una información valiosa que puede llevar a decisiones de atención más personalizadas.

SmartWatch® tiene varias características auxiliares como la función de recordatorios de la medicación, que permite a los usuarios configurar recordatorios de medicamentos personalizados y otras notificaciones útiles. Para las muchas personas con epilepsia a las que les puede resultar difícil mantenerse en una rutina diaria de medicamentos, los recordatorios de medicamentos pueden ser valiosos y potencialmente salvar vidas. Es importante remarcar que es muy beneficioso para los pacientes con epilepsia desarrollar estrategias para mejorar el cumplimiento de su medicación [75].

Otra característica útil es el botón "Obtener ayuda", que permite a los usuarios notificar inmediatamente a los padres o cuidadores y, si es necesario, dirigirlos rápidamente a su ubicación exacta mediante la función GPS de SmartWatch®. Con esta característica, los usuarios también pueden obtener ayuda cuando tienen ataques que SmartWatch® no pueda detectar (crisis focales) [76].

La capacidad del SmartWatch® para detectar y alertar sobre movimientos de sacudidas repetitivas similares a los causados por los ataques convulsivos (crisis tónico-clónicas) se ha validado mediante diferentes estudios.





Figura 2.16. SmartWatch®

Embrace® es un reloj inteligente que puede ser usado como un sistema de alerta de ataques para niños y adultos [77]. Detecta algunos tipos de convulsiones (crisis tónico-clónicas) y es capaz de enviar una señal de alerta a sus cuidadores previamente designados, notificándoles de esta forma que necesita ayuda. En la figura 2.17 se puede observar el dispositivo descrito.

Embrace® está programado para detectar movimientos físicos y respuestas autónomas, que son cambios en la temperatura, el pulso y la respiración. Tiene diferentes sensores incorporados: Sensor EDA, Giroscopio, Acelerómetro, Sensor de temperatura, etc.

Lleva incorporado un detector de eventos, el cual detecta la respuesta electrodérmica. Un algoritmo de aprendizaje automático está capacitado para detectar medidas de convulsiones y se personaliza en función de su historial. El detector de eventos envía una alerta a su acompañante cuando el reloj detecta cambios consistentes con sus convulsiones.

También hay varios tipos de epilepsia para los cuales no se recomienda el reloj embrace, como crisis parciales complejas y crisis de ausencia. Las convulsiones parciales complejas se caracterizan por un menor nivel de conciencia, con posibles movimientos del cuerpo, que generalmente duran unos segundos. Las convulsiones de ausencia se caracterizan por una disminución del nivel de conciencia, pero sin movimientos físicos involuntarios.

No obstante, se ha encontrado que embrace tiene un rendimiento aceptable, aunque mejorable, con pacientes con epilepsia en entornos de la vida real [78].



Figura 2.17. Embrace®

MJN-Seras® es un dispositivo médico en forma de auricular (tal y como muestra la figura 2.18) capaz de registrar y monitorizar la actividad del cerebro a través del canal auditivo [79]. Gracias a los algoritmos de inteligencia artificial que lleva incorporados dicho sistema, puede calcular en cualquier momento el riesgo de sufrir una crisis, indicándolo al paciente mediante un código de colores.

El sistema es conectado a una aplicación para que el usuario pueda observar el nivel de alarma. Si el riesgo de producirse una crisis es bajo, la propia aplicación lo indica manteniendo el color verde (señal de que el paciente puede realizar sin ningún riesgo cualquier actividad normal). Si el riesgo de producirse una crisis es medio, lo indica con el color amarillo (momento en el que se deben tomar las primeras precauciones). Sin embargo, si el riesgo de producirse una crisis es alto, el semáforo cambia a rojo (momento en el que el paciente debe prepararse para sufrir una crisis inminentemente). El momento en el que el riesgo de producirse una crisis es alto, los mensajes de alerta de MJN-Seras® se activan para avisar a los familiares o amigos.

Los sensores del auricular MJN-Seras® no solo sincronizan en tiempo real los datos de la actividad cerebral en la app, sino que además son capaces de almacenar los registros en la nube para que posteriormente puedan ser analizados por los médicos, mejorando así la calidad y precisión de los diagnósticos.

Cabe destacar que no se ha encontrado bibliografía referente en cuanto a la fiabilidad y exactitud de este dispositivo.



Figura 2.18. MJN-Seras®

EpiWatch® es una aplicación de AppleWatch para que las personas epilépticas puedan monitorizar sus ataques, posibles desencadenantes de ataques, medicamentos, etc (figura 2.19) [80].

Permite que los usuarios puedan enviar un mensaje a un miembro de la familia o cuidador para avisarles cuando están sufriendo un ataque. Los pacientes también pueden ver la información que ingresan en la aplicación en cualquier momento. Un panel de control permite ver los datos de resumen con los cuidadores y los médicos.

Además, permite realizar encuestas, ingresar a diarios y participar en otras actividades para que el paciente y los equipos médicos puedan comprender mejor la experiencia de las crisis que sufren: sus convulsiones, tratamientos y efectos secundarios de los medicamentos. La aplicación también incluye un diario de medicamentos.



Figura 2.19. EpiWatch®

A modo de resumen en la **tabla 2.2** se pueden observar los dispositivos comentados anteriormente junto con sus principales características y ventajas e inconvenientes, así como una valoración personal de cada uno de ellos.

Tabla 2.2. Resumen de los dispositivos de monitorización de crisis epilépticas.

Dispositivo	Descripción	Ventajas	Inconvenientes	Valoración
SAMi®	Grabación en vídeo del paciente	Registra las convulsiones mediante la grabación de vídeo	Sólo detecta movimientos	Permite monitorizar a pacientes que duermen
Medpage MP5®	Sensor de movimiento para cama	Detecta convulsiones mientras el paciente duerme	Sólo detecta movimientos	Buen sistema para monitorizar al paciente mientras duerme
Emfit MM®	Sensor de movimiento para cama	Detecta convulsiones mientras el paciente duerme	Sólo detecta movimientos	Buen sistema para monitorizar al paciente mientras duerme
Brain Sentinel®	Mide la actividad del músculo a través de la piel	Detecta las convulsiones	Sólo detecta movimientos	Solamente se basa en la actividad muscular
SmartWatch®	Reloj inteligente	Mide distintas variables biológicas	No es apto para todas las crisis	Se está mejorando
Embrace®	Reloj inteligente	Mide distintas variables biológicas	No es apto para todas las crisis	Se está mejorando
MJN-Seras®	Registra y monitoriza la actividad del cerebro	Ergonómico	No es preciso	Necesita mejoras
EpiWatch®	Aplicación de AppleWatch	Permite llevar un control de las crisis	No es apto para todas las crisis	Excelente aplicación para guardar históricos de crisis

# **Capítulo 3**

## **SISTEMA DE REGISTRO CARDIOVASCULAR**

---

## 3.1 Sistema estático de registro cardiovascular

### 3.1.1 Introducción

La presión arterial es un parámetro muy importante para el control del sistema circulatorio. De hecho, es uno de los principales factores de complicación cardiovascular, ya que la Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló que la hipertensión arterial es la causa más común relacionada con la muerte evitable en los países desarrollados [81]. Afecta a uno de cada cuatro adultos y provoca una reducción de la de vida de aproximadamente 10-15 años [82]. En la actualidad, se utiliza el esfigmomanómetro para medir la presión arterial. Es un instrumento médico que se utiliza para la medición indirecta de la presión arterial y puede proporcionar la medición en milímetros de mercurio (mmHg). Para realizar la medición es necesario contar con un brazalete inflable y un manómetro [83]. Sin embargo, en el ámbito clínico cuando el paciente está inestable y bajo tratamientos vasoactivos, está indicado acceder a la arteria a través de una cánula y medir la presión arterial directamente, ya que esto permite obtener datos de forma continua y más precisos que con una medición indirecta (esfigmomanómetro) [84]. Algunos de los métodos y sistemas disponibles en el mercado para analizar directamente la onda del pulso son los siguientes PiCCO®(Pulsion) [85], PulseCO®(LiDCO) [86], o MostCare®(Vygon) [87].

Por un lado, la medición directa es invasiva, ya que es necesario canular una arteria para la medición de la presión intraarterial. Por otro lado, la medición indirecta es incómoda debido por el hecho de que el brazalete se infla y oprime al paciente, y no es continua. Por estas razones, surgen nuevas técnicas para realizar la medición continua de la presión arterial de una forma más cómoda [88].

Dentro de estas nuevas técnicas, una de las más prometedoras es el uso de la señal de fotopletismografía (PPG) para obtener el tiempo de tránsito del pulso (PTT) [89]. Cabe destacar que dicha señal se utiliza para detectar los cambios volumétricos de la sangre en la circulación periférica. También se utiliza para analizar la forma de onda de la presión arterial. Esta técnica se basa en el principio de que la sangre absorbe más luz infrarroja que otros tejidos. La señal resultante contiene

información importante sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) o la presión arterial, entre otras. Estas señales son de gran importancia para aplicaciones clínicas como la monitorización de biomarcadores fisiológicos, la evaluación vascular o el análisis de la función autonómica [90]. Muchos dispositivos actuales utilizan la señal PPG para realizar el cálculo de la señal PTT [91], [92].

El tiempo de tránsito de pulso (PTT) es el intervalo de tiempo de propagación de la onda de pulso entre dos puntos arteriales [93], [94] y proporciona una estimación inversamente proporcional de la presión arterial. De este modo, una presión arterial alta se corresponde con una velocidad de la onda de pulso (VOP) elevada, lo que a su vez implica un valor de PTT bajo [95], [96] como puede verse en la **ecuación 2.2** en el capítulo anterior. En el trabajo [97], se propone un dispositivo de monitorización basado en el tiempo de tránsito del pulso sin pulsera (PTT) para la monitorización ambulatoria de la presión arterial. Para ello, se evaluó la correlación del PTT y la presión arterial.

Una reconocida familia de sistemas utilizados clínicamente para el análisis de la forma de onda de la presión arterial es SphygmoCor [98]. Estos dispositivos utilizan diferentes técnicas para realizar las mediciones de la onda de presión arterial (manguito oclusivo, tonometría). La tecnología SphygmoCor puede obtener la onda de pulso de las arterias carótidas y femorales y estima el retraso entre las ondas de pulso en las arterias carótidas y femorales con respecto al electrocardiograma (ECG) [99], [100]. Además, en las dos últimas décadas, el parámetro HRV se ha investigado ampliamente y representa uno de los marcadores más prometedores de la función nerviosa autonómica cardíaca. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se mide como la variación del intervalo de tiempo entre latidos [101].

El dispositivo que se describe en este capítulo pretende ser la base de estudio de un sistema más complejo que monitoriza otras variables biomédicas de forma ambulatoria en pacientes que sufren ataques epilépticos. El dispositivo descrito a continuación es capaz de monitorizar de forma estática variables cardiovasculares como el ECG y la onda de presión arterial de forma no invasiva. Además, permite calcular otros parámetros de monitorización del sistema cardíaco, como el HRV y el PTT. A continuación, se describirán las características del dispositivo propuesto y los materiales utilizados, así como el funcionamiento del dispositivo y el proceso de

adquisición de los datos de la onda de presión. Los resultados muestran cómo se ha obtenido con éxito la onda de presión en la zona de la arteria carótida, discerniendo los puntos característicos de esta señal. Además, se discutirán las mejoras de este dispositivo en comparación con otros similares.

### 3.1.2 Materiales y métodos

El dispositivo es capaz de captar las vibraciones (ondas de presión) producidas por la arteria carótida de forma no invasiva mediante un sensor de presión encapsulado en una cúpula cerrada llena de aire y sin utilizar un manguito oclusivo. Al colocar el dispositivo sobre la piel exterior de la zona de la arteria carótida, las vibraciones debidas a los cambios de presión sanguínea ejercerán una deformación en la cúpula. En consecuencia, se producirá un aumento de la presión interna en la cúpula, que será registrado por el sensor de presión del interior de la cúpula. Gracias a estas vibraciones, es posible obtener una resolución adecuada de los puntos característicos de esta onda comparables a los obtenidos con dispositivos invasivos.

La relación de volúmenes y presiones entre la cúpula en la posición inicial (sin deformaciones) y la cúpula deformada se puede obtener cuando se coloca en la zona de la arteria carótida ejerciendo una fuerza constante (Figura 3.1a y Figura 3.1b). Como la cúpula es un casquete semiesférico, es posible obtener el volumen inicial de la cúpula ( $3,977 \text{ cm}^3$ ). La presión inicial dentro de la cúpula es de  $103,25 \text{ kPa}$ . Conociendo la deformación que se produce al colocar el dispositivo en la zona de la carótida, así como sus dimensiones resultantes (mostradas en la Figura 3.1b), también se puede calcular el nuevo volumen de la cúpula (aproximadamente  $3,767 \text{ cm}^3$  en el caso mostrado). Posteriormente, la presión que alcanza el aire en el interior de la cúpula es de  $109,05 \text{ kPa}$ , obtenida con el sensor del interior de la cúpula. Esto supone un cambio de presión del  $5,62\%$  cuando el volumen cambia un  $5,57\%$ . Por tanto, la presión muestra cambios relativos comparables a los del volumen, lo que permite una transducción adecuada.

La selección de un sensor adecuado es crucial para este dispositivo, teniendo en cuenta el reducido espacio disponible. Se escogió un sensor analógico (figura 3.1c),



concretamente el modelo MPXA6115A6U de NXP, que proporciona una señal de tensión en función de la presión medida. Tiene una sensibilidad de 45 mV/kPa. El principal inconveniente de este sensor es su tamaño ( $10,5 \times 18 \text{ mm}^2$ ). Con este sensor se obtuvo una resolución adecuada para discernir los diferentes puntos clave de una onda de presión arterial. La figura 3.1c muestra la placa de circuito impreso (PCB) que se diseñó para poder adquirir la señal de presión con el sensor analógico.

El microcontrolador Arduino Uno se utilizó para leer los valores de tensión proporcionados por el sensor analógico, relacionados con los valores de presión medidos. Para ello, se utilizó uno de los pines analógicos, ajustando la frecuencia de muestreo del sensor analógico a 2 ms ( $\sim 500 \text{ Hz}$ ). Los valores de tensión se transformaron en valores de presión según las características del sensor, y estos valores de presión se almacenaron para su posterior tratamiento y análisis. La cúpula actúa como un transductor mecánico, captando las vibraciones de la arteria carótida. Estas vibraciones aumentan la presión del aire dentro de la cúpula y el sensor de presión es capaz de registrar los cambios que se producen. Para diseñar la cúpula se utilizó una lámina de polipropileno de 0,125 mm de grosor. Para darle la forma de cúpula, primero se diseñó una placa fina con un agujero de un diámetro ligeramente menor (28 mm de diámetro) que el tamaño de la placa de circuito impreso (32 mm de diámetro). Además, también se diseñó una pieza semiesférica con la forma deseada de la cúpula. A continuación, con la lámina de polipropileno estirada sobre el agujero de la placa, se ejerció una suave presión con la pieza semiesférica, previamente calentada, empujando la lámina de polipropileno a través del agujero para deformarla y darle la forma de cúpula deseada (Figura 3.1d).

Posteriormente, se pegó la cúpula sobre el perímetro de la PCB mediante una resina epoxi compuesta por epiclorhidrina y bisfenol A (Figura 3.1e). Debido a las pequeñas dimensiones de la cúpula y la PCB, el epoxi se aplicó minuciosamente con una aguja tanto a la PCB como a la cúpula, y luego se pegaron ambas piezas. Gracias a la forma de la cúpula, cuando finalmente queda sellada, el aire permanece en su interior. Hay que tener en cuenta que, para que el dispositivo funcionara correctamente, era importante sellar muy bien la unión entre la cúpula y la PCB para evitar fugas indeseadas. Si existiese alguna fuga, la presión en el interior de la cúpula

no aumentaría adecuadamente en función de las vibraciones de la carótida. La sensibilidad del transductor mecánico es de aproximadamente 38 mmHg/N.

Si la cúpula está bien sellada, ya que los valores de presión se obtienen en su interior, dichos valores de presión aumentarán como resultado de ejercer una fuerza con la mano al colocar o sujetar el dispositivo para realizar las mediciones. Por este motivo, se ancló un sistema de soporte fijo a una mesa, quedando el dispositivo no invasivo sujeto en el extremo del soporte (figura 3.1f). De este modo, se evitó el problema mencionado al acoplar el dispositivo a la zona del cuello del usuario, donde la arteria carótida está situada. Con este soporte, el usuario puede moverse para que el dispositivo se coloque finalmente en la posición correcta de forma cómoda, evitando las fluctuaciones de presión al sujetarlo con la mano. Hay que tener en cuenta que la calidad de la señal registrada dependerá en gran medida de la correcta colocación del dispositivo, tal y como se espera en estas técnicas [98], [99], [100]. Cuanto mayor sea la fuerza ejercida contra el sensor, mayor será la calidad de la onda de presión arterial. Sin embargo, es incómodo sentir la fuerza del sensor en la zona de la arteria carótida. Por ello, tras multitud de pruebas, se pudo comprobar que cuando se alcanzaba una presión de entre 108 y 109 kPa en el interior de la cúpula, la fuerza ejercida seguía siendo cómoda, y la resolución de la onda se acercaba a la óptima. Se implementó un sistema de aviso mediante un zumbador (figura 3.1g), que avisa cuando los valores de presión registrados por el sensor se encuentran dentro de un rango muy limitado de 108kPa a 109kPa (810,06-817,56 mmHg). Esto garantiza que la fuerza ejercida por el usuario contra el dispositivo en el extremo del soporte se mantenga constante y sea óptima. Por lo tanto, cuando las mediciones se realizan correctamente, suena un pitido.

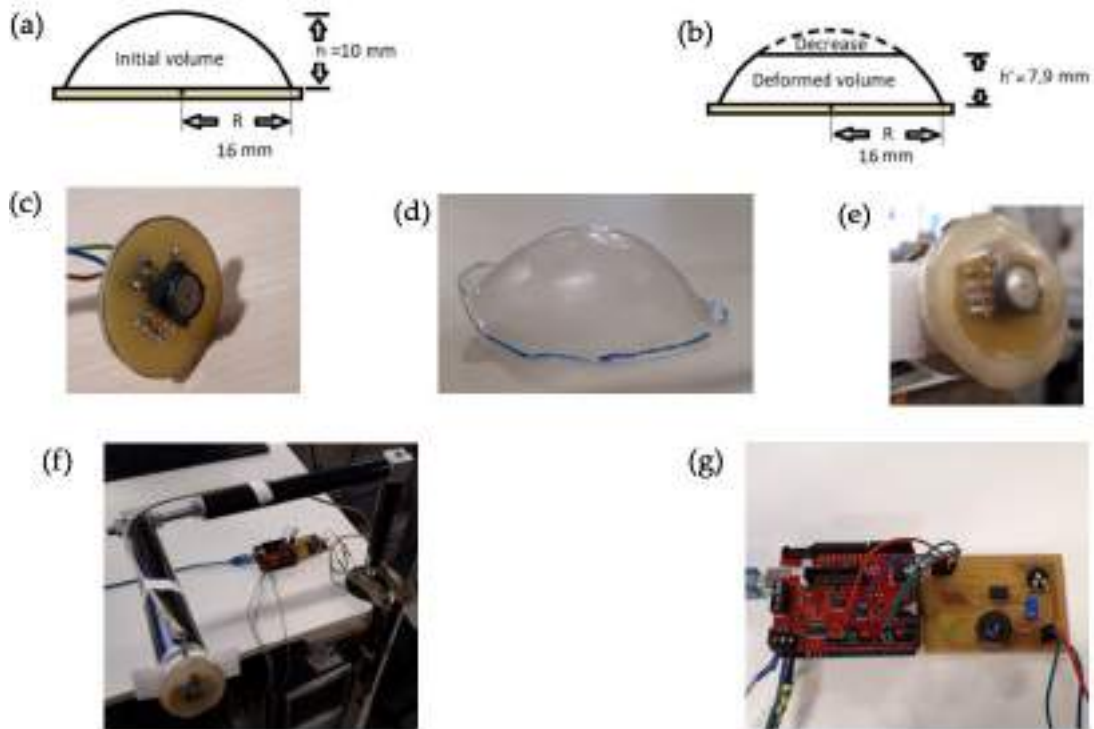


Figura 3.1. (a) Cúpula en la posición inicial sin deformaciones; (b) cúpula deformada cuando se coloca en la zona de la arteria carótida; (c) placa de circuito impreso (PCB) diseñada para adquirir la señal de presión con el sensor analógico MPXA6115A6U; (d) cúpula; (e) la cúpula pegada a la PCB; (f) sistema de soporte fijo anclado a la mesa; (g) sistema de aviso por zumbador.

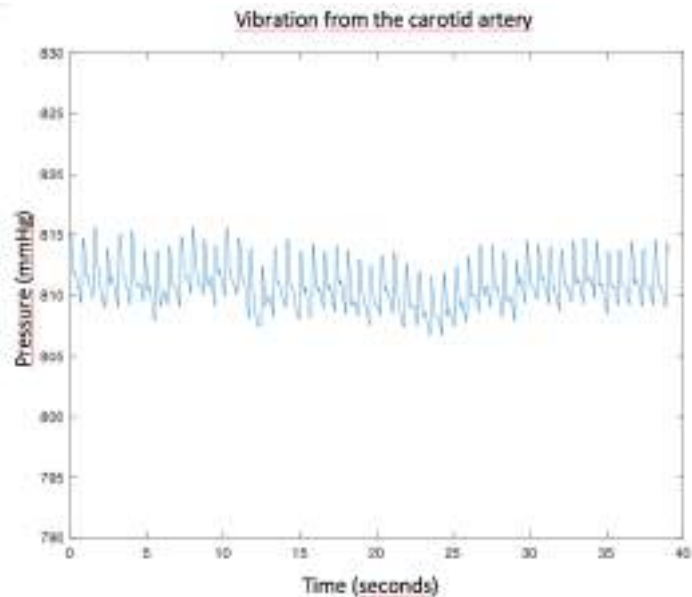
Además, la señal de ECG también se adquiere en el sistema diseñado a través de un módulo Arduino llamado e-Health [102]. El módulo e-Health es un sistema compatible con placas Arduino y es capaz de adquirir diferentes señales como el pulso, el oxígeno en sangre ( $SpO_2$ ), el flujo de aire (respiración), la temperatura corporal, el electrocardiograma (ECG), el glucómetro, la respuesta galvánica de la piel (GSR), presión arterial (esfigmomanómetro), posición del paciente (acelerómetro) y electromiografía (EMG). La señal de ECG se registra mediante tres electrodos. Este módulo hace uso de todos los pines digitales de Arduino, por lo que era necesario utilizar un pin analógico para controlar el sistema de zumbido. Para ello, se utilizó un circuito astable mediante el circuito integrado 555 (circuito integrado comúnmente utilizado en la generación de temporizadores, pulsos y oscilaciones) para generar una onda oscilatoria que haga sonar el zumbador. Además, se utilizó un transistor BJT (BD139) en configuración de saturación para encender y apagar la alimentación del circuito, ya que la salida analógica del Arduino

no era capaz de alcanzar los 5 voltios, tensión mínima necesaria para el correcto funcionamiento del circuito diseñado.

Antes de la medición, se ajusta el soporte a la posición adecuada para cada usuario, y luego se fija. Para realizar las mediciones, el usuario se acerca al dispositivo hasta que éste toca su cuello, como se muestra en la figura 3.2a. La combinación del soporte fijo y el sistema de zumbido reduce las fluctuaciones de presión y consigue una mayor estabilidad en la detección de las vibraciones de la arteria carótida, como se muestra en la figura 3.2b. En esta imagen se muestra el gráfico de la señal de presión obtenida de las vibraciones registradas cuando un usuario estaba quieto y realizando la medición. Se puede observar cómo la presión se mantiene dentro del rango objetivo (810,06-817,56 mmHg) durante todo el tiempo de medición. En consecuencia, esto se traduce en una mejora de la calidad de la señal al distinguir los diferentes puntos clave de la onda de presión arterial.



a)



b)

Figura 3.2. (a) Configuración para realizar las mediciones de las ondas de presión; (b) Estabilidad de la onda de presión

### 3.1.3 Medidas

Para evaluar el rendimiento del dispositivo, en este estudio se realizaron varias series de mediciones con cinco voluntarios sanos de edades comprendidas entre los 24 y los 28 años (la [Tabla 3.1](#) muestra más información sobre los sujetos). Cada uno de los usuarios realizó cinco mediciones de cinco minutos de duración cada una, disponiendo de cinco minutos libres entre las mediciones. A la hora de procesar los datos, se procesaron de forma independiente para observar si había cambios significativos.

Tabla 3.1. Información sobre los voluntarios para la validación del sistema estático de registro cardiovascular.

Género	Edad (años)	Peso (kg)
Femenino	28	65
Masculino	28	77
Masculino	27	82
Masculino	25	74
Masculino	24	76

Después de cada medición, una vez obtenidos los valores de presión mediante el microcontrolador Arduino, se procesaron en el entorno MATLAB que se ejecuta en un ordenador. Para mejorar la calidad de la onda obtenida y eliminar el ruido, se suavizó y filtró la señal de presión. Para ello, se aplicó digitalmente un filtro de paso bajo con una frecuencia de corte de 10 Hz. La figura [3.3](#) muestra la onda de presión sin procesar en rojo y la onda de presión en azul tras el suavizado y filtrado.

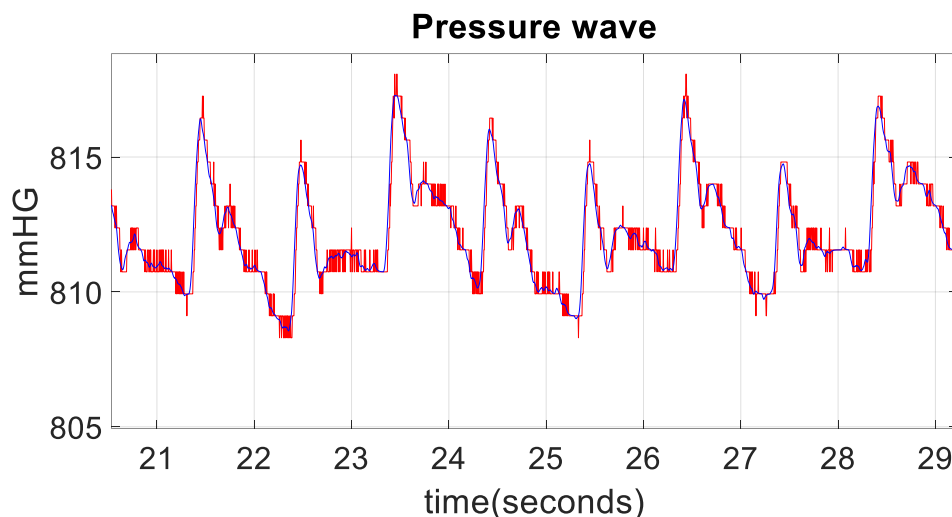


Figura 3.3. Onda de presión bruta en rojo y onda suavizada y filtrada en azul.

La onda de presión arterial obtenida tiene varios puntos clave que corresponden a las fases del ciclo cardíaco (sístole y diástole). La sístole es la fase de contracción del corazón, en la que la sangre se bombea hacia los vasos sanguíneos, y la diástole es la fase de relajación, que permite que la sangre entre en el corazón. La presión máxima se obtiene durante el periodo de eyección ventricular, es decir, en la fase sistólica, mientras que la presión mínima se obtiene en la fase final de la diástole, antes de la contracción ventricular. La muesca dicrótica es el punto que discrimina el paso de la sístole a la diástole; este punto corresponde a un aumento transitorio de la presión aórtica cuando se cierra la válvula aórtica [103].

Dada la importancia de estos puntos a la hora de analizar una onda de presión arterial, se realizó un algoritmo para identificar los puntos diastólicos (mínimos de la señal de presión), los puntos sistólicos (máximos de la señal de presión) y las muescas dicróticas (aumento transitorio de la presión aórtica). Este algoritmo, representado en la figura 3.4, se basa en el cálculo de los llamados puntos R de la onda del ECG (puntos sistólicos correspondientes a la fase de contracción del corazón) y, a partir de ellos, se pueden obtener los puntos máximos de la onda de presión sanguínea, sabiendo que se producirán momentos después. Una vez identificado el máximo de la onda de presión, es fácil obtener los demás puntos característicos, ya que se producirán milisegundos después.

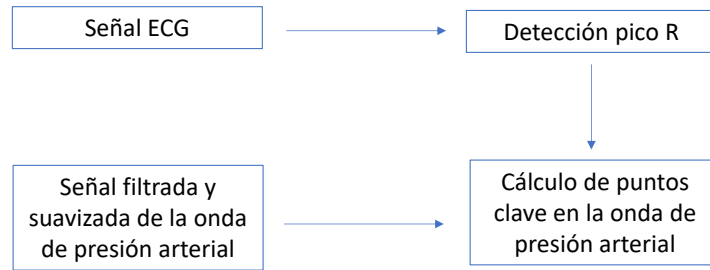


Figura 3.4. Algoritmo utilizado para la detección de los puntos clave de la onda de presión arterial.  
ECG, electrocardiograma

La figura 3.5 muestra los puntos diastólicos en verde, los sistólicos en negro y las muescas dicróticas en magenta. Además, al identificar los puntos con la presión más alta y más baja, se puede calcular fácilmente la diferencia de presión entre el punto sistólico y el siguiente punto diastólico. Con este cálculo, es posible analizar la tasa de decaimiento (tiempo de relajación) de la onda de presión, es decir, identificar el valor y el tiempo en que la presión desciende un determinado porcentaje (ajustable) con respecto a la presión máxima. Este parámetro permite ver si la curva de presión arterial tiene siempre la misma pendiente y en qué medida varía. En la figura 3.5 se muestran estos puntos en rojo y, en este caso, corresponden a una caída del 30% respecto a la presión sistólica.

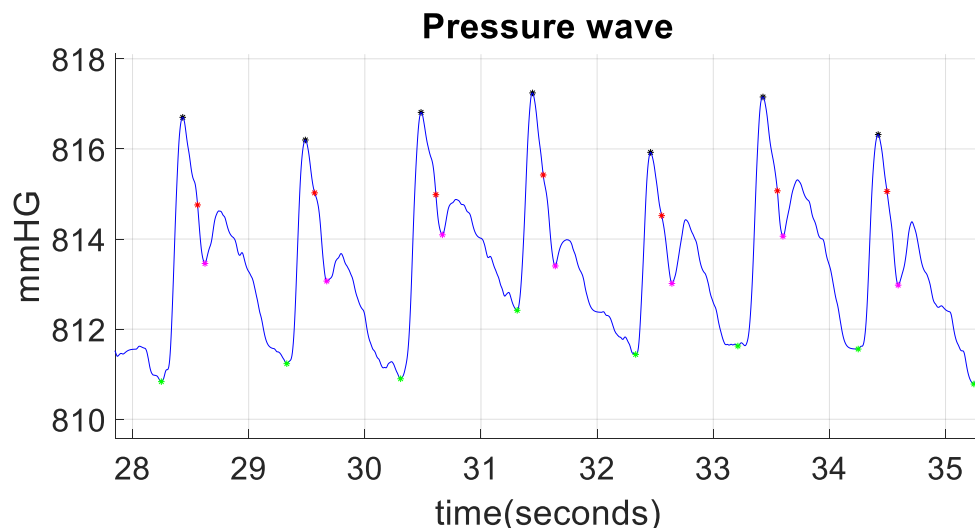


Figura 3.5. Puntos clave de la onda de presión arterial. Puntos diastólicos en verde, puntos sistólicos en negro, muescas dicróticas en magenta y tasa de decaimiento (30% de caídas de presión) en rojo.

Como se ha comentado anteriormente, el dispositivo propuesto es capaz de obtener la señal de ECG mediante el módulo e-Health, con la ayuda de tres electrodos (positivo, negativo y neutro) adheridos al cuerpo y dispuestos como se muestra en la Figura 3.6a. El objetivo de la obtención de la señal de ECG es monitorizar el tiempo de tránsito del pulso, así como la variabilidad del pulso cardíaco. Por esta razón, se calcularon los picos R (fase de contracción del corazón) de la señal de ECG. Además, la adquisición de la señal de ECG también ayuda a discernir los puntos clave, como se ha mencionado anteriormente. La parte superior de la figura 3.6b muestra la señal de ECG en azul y los puntos R correspondientes a la sístole en rojo, mientras que la onda de presión se representa en la parte inferior de la figura.

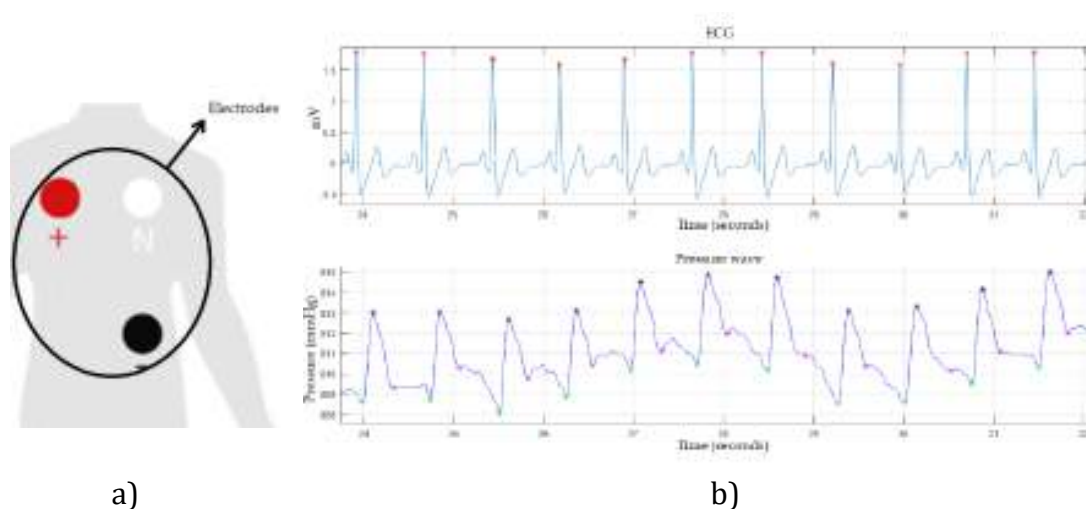


Figura 3.6. (a) Disposición de los electrodos; (b) señal de ECG adquirida a través de e-Health (arriba) y onda de presión (abajo).

Una vez detectados los picos R de la señal del ECG, es fácil obtener la variabilidad del pulso cardíaco (HRV), ya que este parámetro se define como la variación del intervalo entre latidos. Los picos R también son necesarios para monitorizar el PTT, ya que este parámetro se define como el intervalo de tiempo de propagación de la onda de pulso entre dos sitios arteriales [104], [105]. Efectivamente, en este trabajo se midió el tiempo que tarda la onda de presión en propagarse desde el corazón hasta la arteria carótida. Para ello, se calculó el tiempo entre el pico R de la señal del ECG y el siguiente punto de presión máxima (presión sistólica), como se muestra en la figura 3.7.



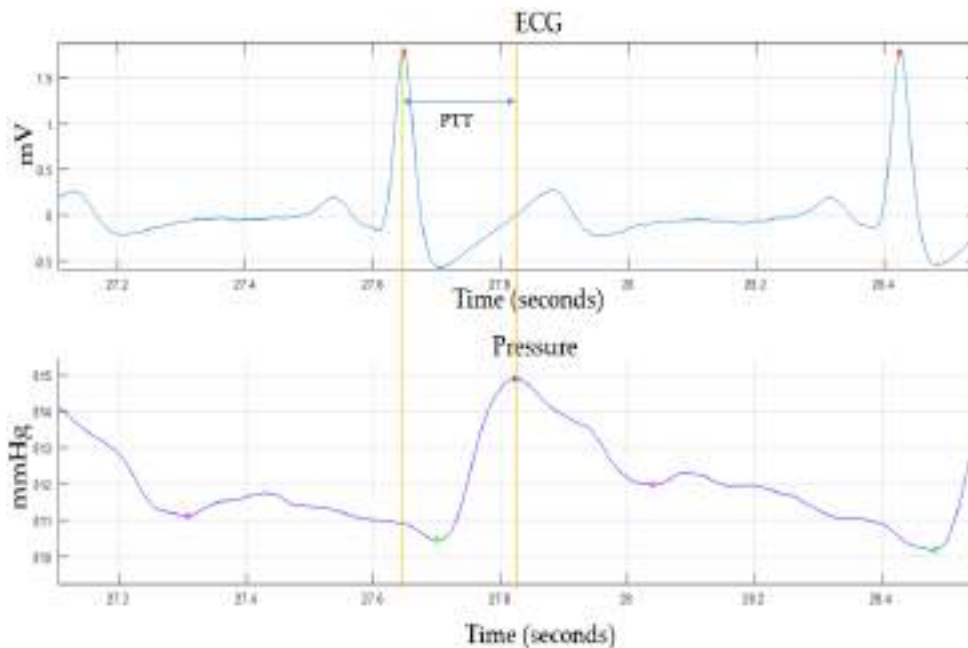


Figura 3.7. Pulse Transit Time (PTT).

Al analizar todos los datos obtenidos, este estudio se ha centrado principalmente en la diferencia de presión, la tasa de decaimiento y los parámetros HRV y PTT. En la figura 3.8 se puede observar las variaciones de estos para uno de los voluntarios que realizaron las mediciones. Para identificar el valor medio de la diferencia de presión, se calculó la mediana (la línea azul en el gráfico de la diferencia de presión de la figura 3.8a). Se prefirió este parámetro en lugar de la media debido a la notable influencia de los valores extremos en la media. Así, cuando los datos no muestran una distribución normal, la mediana proporciona un estimador más robusto del valor medio, que es relativamente insensible a los valores extremos, por lo que resulta más conveniente en este caso. Como se puede observar en la figura 3.8a, los valores obtenidos de la diferencia de presión son cercanos a la mediana, lo que significa que la diferencia de presión no varía excesivamente ( $\sim 5$  mmHg). En cuanto al tiempo de decaimiento, se puede observar cómo se obtienen datos más dispersos, lo que significa que la curva de la onda de presión no tiene siempre la misma pendiente descendente. En los gráficos de la figura 3.8b, se puede observar cómo los valores de PTT descienden de 210 a 180 (cambio del 14%), lo que supone un pequeño cambio en la presión arterial. En cuanto al parámetro del HRV, no cambia

bruscamente, lo que indica ausencia de arritmias. Estos resultados son lógicos dado que los voluntarios estaban sanos y no tenían ningún trastorno detectado.

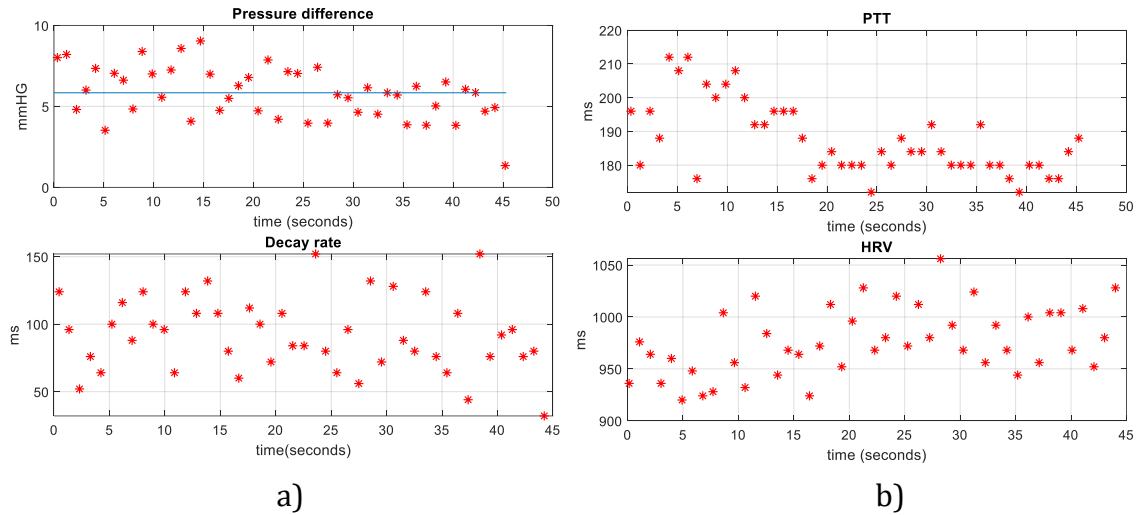


Figura 3.8. (a) Gráficos de la diferencia de presión y de la tasa de caída en función del tiempo; (b) gráficos del tiempo de tránsito de pulso (PTT) y de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) en función del tiempo.

### 3.1.4 Resultados

Como se muestra a lo largo del capítulo, la onda de presión en la arteria carótida puede obtenerse con éxito de forma no invasiva con el dispositivo propuesto. La fiabilidad del dispositivo es aceptable, como puede deducirse de la figura 3.9, ya que la forma de la onda de presión obtenida es similar a la obtenida con un procedimiento invasivo convencional. La morfología de la señal obtenida puede verse en la figura 3.9, que fue tomada en una de las pruebas realizadas con los voluntarios. En ella se pueden distinguir los puntos clave anteriormente comentados. Con esta onda, se puede realizar un cribado rápido del sistema circulatorio. Es especialmente útil para detectar los cambios característicos en la morfología de la onda de presión arterial debido al aumento de la rigidez arterial, que pueden estar relacionados con la edad, así como con numerosas alteraciones arteriales [106], [107]. Si se compara con la señal de presión arterial obtenida de forma invasiva (mediante un catéter intraarterial conectado a un transductor de presión), que se muestra en la figura 3.10, la similitud de estas ondas es evidente. La

única diferencia entre ambas ondas es que con la onda de presión intraarterial se puede conocer con precisión la presión arterial sistólica y diastólica (máxima y mínima) de forma directa, lo que la hace fácilmente monitorizable en un entorno clínico, mientras que el sistema mostrado en este trabajo da una estimación indirecta de la misma. Las principales ventajas del dispositivo propuesto son el tamaño reducido, la ausencia de manguito y la posibilidad de ser un dispositivo ambulatorio continuo. En cuanto a la repetibilidad del dispositivo, el estrecho rango de presión aceptado (108 a 109 kPa) para la colocación del dispositivo y el aviso sonoro con el objetivo de asegurar que este rango se cumpla siempre, permiten obtener una buena repetibilidad, ya que se aseguran las mismas condiciones para todas las mediciones. Esto se puede observar, por ejemplo, en la figura 3.8a, dadas las bajas variaciones de las diferencias de presión obtenidas (~5 mmHg).

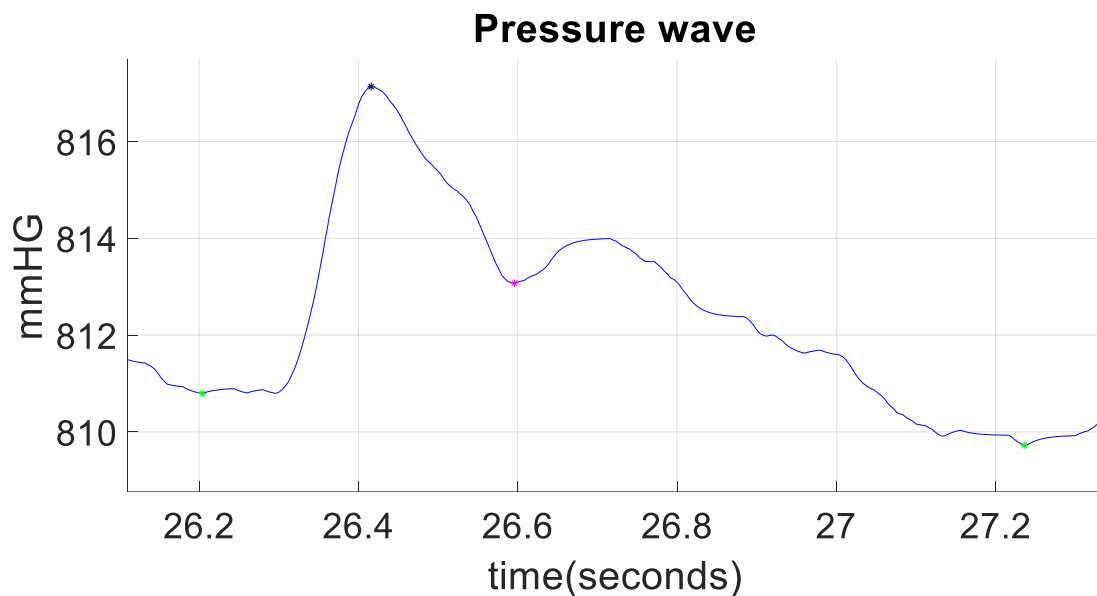


Figura 3.9. Morfología de la onda de presión arterial no invasiva.

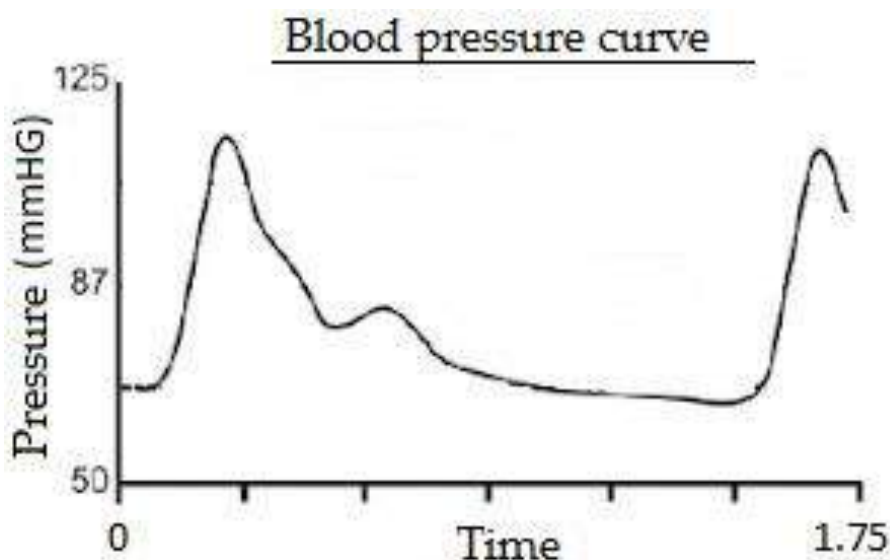


Figura 3.10. Morfología de la onda de presión arterial invasiva.

Con este dispositivo, es posible obtener otros parámetros de monitorización del sistema cardíaco, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el tiempo de tránsito del pulso. Al poder adquirir la onda de presión mediante el dispositivo propuesto, se espera poder estimar los valores de presión arterial con una calibración previa con un esfigmomanómetro. Siempre que se mantengan constantes tanto la colocación como la fuerza ejercida contra el sensor durante las mediciones, se puede lograr la estimación de los valores de la presión arterial.

En la [tabla 3.2](#) se muestra una comparación entre el dispositivo propuesto en este trabajo y el sistema propuesto en los trabajos de [97] y [108]. En esta tabla se recogen las características más interesantes de este dispositivo y se comparan con las conseguidas en distintos estados del arte de otros autores. Como se puede observar, esta propuesta no es capaz de proporcionar la estimación de la presión arterial (aunque podría hacerlo indirectamente, como se ha comentado), pero sí obtiene el HRV y proporciona el análisis de la forma de onda de presión.

Además, aunque la implementación actual no es ambulatoria, se trata de un dispositivo relativamente pequeño, y en el futuro podría desarrollarse fácilmente una versión wearable con un sistema para sujetar de forma estable el dispositivo al cuello del usuario.

Tabla 3.2. Comparación del dispositivo propuesto y los propuestos en [97] y [108].

<b>Características</b>	<b>Este Dispositivo</b>	<b>Dispositivo [97]</b>	<b>Dispositivo [108]</b>
Portátil	No	Sí	Sí
No invasivo	Sí	Sí	Sí
Pequeño tamaño	Sí	No	Sí
Estimación presión arterial	No	Sí	No
Estabilidad	Sí	Sí	Sí
HRV	Sí	No	Sí
Análisis de la onda de presión	Sí	No	No

### 3.1.5 Conclusiones

Una vez descrito el presente dispositivo, se evaluarán los resultados y se compararán con los estudios pertinentes. El dispositivo propuesto en el trabajo de [97] es wearable y no invasivo, tiene el tamaño de una pulsera y es capaz de estimar la presión arterial pero no la variabilidad de la frecuencia cardíaca. El dispositivo propuesto en el trabajo de [108] presenta algunas similitudes con el propuesto en este trabajo, aunque tiene la ventaja de que es totalmente wearable. En otro trabajo [109] se propone el SphygmoCor Vx, que es un sistema no invasivo que mide la velocidad de la onda de presión. Este dispositivo tiene una gran precisión y capacidad para realizar el análisis de la onda de presión, aunque es muy voluminoso y no es ambulatorio. En la [tabla 3.2](#) se destacan las ventajas del dispositivo de este trabajo con respecto a los dispositivos mencionados anteriormente, siendo la capacidad de realizar el análisis de la onda de presión la más notable.

Las principales ventajas del dispositivo propuesto son el tamaño reducido (comparado con los trabajos [97] y [109]), la condición de no tener manguito, y el potencial de poder convertirse en un dispositivo ambulatorio continuo. Estas características podrían aprovecharse en pruebas ambulatorias.

Con la obtención de la onda de presión arterial mediante el dispositivo, se puede realizar un cribado del sistema circulatorio. Por lo tanto, se espera que se produzcan nuevos avances en este campo y que el dispositivo descrito en este artículo sirva de base para la monitorización y estimación de los cambios de presión arterial de forma no invasiva correlacionándolos con los parámetros descritos en la figura 3.8. Como alcance de futuro, se espera que el sistema presentado en este trabajo sea de un tamaño más reducido y pueda tomar medidas de forma portátil.

## 3.2 Sistema portátil de registro cardiovascular

### 3.2.1 Introducción

Como se ha mostrado en el apartado anterior del presente capítulo, el dispositivo diseñado es capaz de poder obtener de forma continua y no invasiva la onda de presión arterial, así como la señal de ECG. A partir de ambas, se pueden calcular ciertos parámetros como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y el tiempo de tránsito del pulso (PTT) con el objetivo de realizar un rápido diagnóstico del sistema circulatorio.

No obstante, el dispositivo se ha diseñado para ser utilizado de forma estática, ya que está compuesto con un soporte anclado a una mesa para llevar a cabo la adquisición de la onda de presión arterial. Además, la electrónica utilizada para llevar a cabo la adquisición de ambas señales necesita estar conectada a un ordenador para poder alimentarse y transmitir los datos registrados a este.

Por lo tanto, no es posible poder realizar medidas de forma portátil. Por ello se propone un nuevo dispositivo capaz de obtener de forma **portátil**, continua y no invasiva la onda de presión arterial y la señal de ECG y PPG. Para ello se realizará un nuevo diseño basado parcialmente en el sistema descrito en la primera parte del capítulo, utilizando sensores más pequeños para miniaturizar la electrónica con el objetivo de que ocupe menos volumen y sea fácilmente transportable por el usuario. Concretamente el nuevo sistema constará de un sensor de presión (BMP280) encapsulado en una cúpula cerrada llena de aire, un sensor de

electrocardiograma y fotopleletismografía (MAX86150) y un microcontrolador (Teensy 3.6) capaz de leer los datos proporcionados por los anteriores sensores y almacenarlos en una tarjeta microSD para su posterior tratamiento y análisis.

### 3.2.2 Materiales y métodos

Tal y como se comentado anteriormente, el dispositivo diseñado es capaz de captar las vibraciones (ondas de presión) producidas por un vaso sanguíneo de forma continua y no invasiva mediante un sensor de presión (BMP280) encapsulado en una cúpula cerrada llena de aire. De tal forma que al colocar el dispositivo sobre la piel exterior de la zona del vaso sanguíneo (muñeca), las vibraciones debidas a los cambios de presión sanguínea ejercen una deformación en la cúpula. Como consecuencia, se produce un aumento de la presión interna en la cúpula, que es registrado por el sensor de presión del interior de la cúpula.

El sensor BMP280 es un sensor de presión barométrica absoluta, especialmente recomendado para aplicaciones móviles o portátiles. Sus reducidas dimensiones (2 mm x 2,5 mm x 0,95 mm) y su bajo consumo de energía permiten su implementación en dispositivos alimentados por batería, como teléfonos móviles o relojes inteligentes. El BMP280 se basa en la tecnología de sensores de presión piezorresistivos, caracterizada por su alta precisión y linealidad, así como por su estabilidad a largo plazo y su gran compatibilidad electromagnética (EMC). Puede comunicarse con el microcontrolador mediante los protocolos de SPI e I2C. Las numerosas opciones de funcionamiento del dispositivo garantizan la máxima flexibilidad, ya que se encuentra optimizado en términos de consumo de energía, resolución y rendimiento del filtro [110]. En la figura 3.11 se puede observar la placa de circuito impreso (PCB) que se diseñó para poder adquirir la señal de presión con el sensor BMP280. Cabe destacar en dicha figura el diminuto tamaño del integrado BMP280 al ser comparado con la punta de un lápiz.

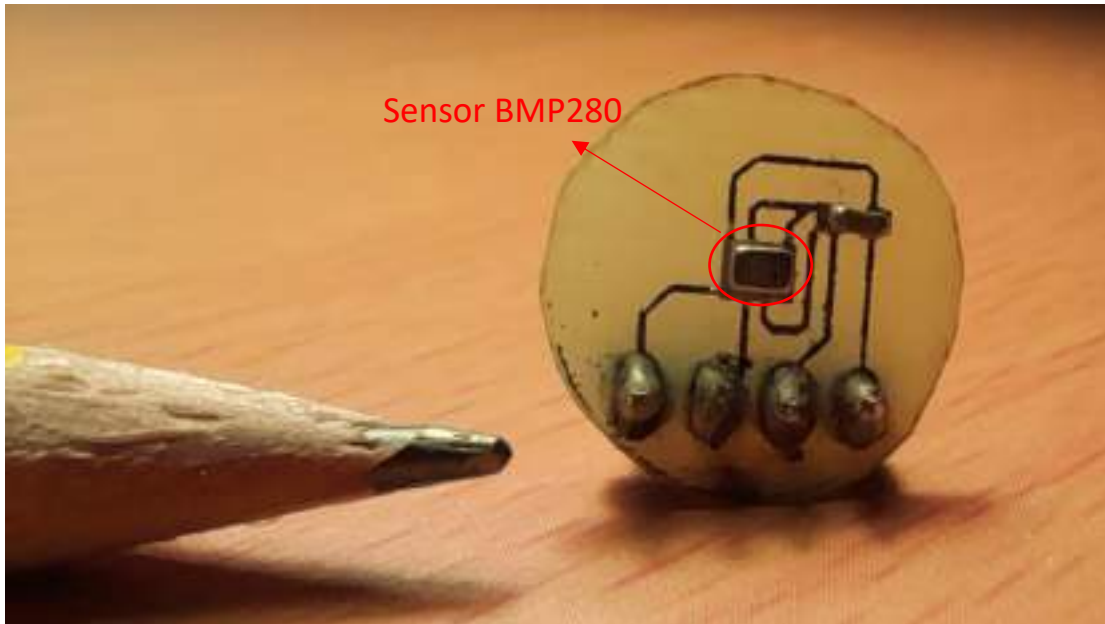


Figura 3.11. PCB del sensor de presión BMP280.

La cúpula actúa como un transductor mecánico, para diseñarla se utilizó una bolsa de vacío de color verde de copolímero constituida por polietileno y poliamida con un grosor de 70  $\mu\text{m}$ . Para darle la forma de cúpula, primero se diseñó una placa gruesa con un agujero pasante de un diámetro ligeramente menor (12 mm de diámetro) que el tamaño de la placa de circuito impreso (14 mm de diámetro). A continuación, se colocó la lámina de polipropileno estirada sobre el agujero de la placa y se procedió a aplicarle calor con una pistola decapante de aire caliente mientras que por el otro extremo del agujero se hacía vacío mediante una bomba de vacío con el objetivo de absorber la lámina y que adoptase la forma de cúpula.

Posteriormente, se pegó la cúpula sobre el perímetro de la PCB mediante una resina epoxi compuesta por epiclorhidrina y bisfenol A. Debido a las pequeñas dimensiones de la cúpula y la PCB, el epoxi se aplicó minuciosamente con una aguja tanto a la PCB como a la cúpula, y luego se pegaron ambas piezas. Gracias a la forma de la cúpula, cuando finalmente queda sellada, el aire permanece en su interior. Hay que tener en cuenta que para que el dispositivo funcionara correctamente, era importante sellar muy bien la unión entre la cúpula y la PCB para evitar fugas indeseadas. Si existiese alguna fuga, la presión en el interior de la cúpula no aumentaría adecuadamente en función de las vibraciones del vaso sanguíneo.



Si la cúpula está bien sellada, los valores de presión aumentarán como resultado de ejercer una fuerza con la mano al colocar el dispositivo para realizar las mediciones. Dado que se desea que el sistema sea portable, no se puede diseñar un sistema de soporte fijo a una mesa. Por lo tanto, se optó por diseñar una pulsera de velcro que irá situada en la muñeca (figura 3.12) junto con el sensor de presión BMP280 con el fin de registrar la onda de presión de los vasos sanguíneos situados en esta. De esta forma se evita por un lado utilizar un soporte fijo anclado a una mesa y por otro lado que aparezcan fluctuaciones de presión al sujetarlo con la mano.

Hay que tener en cuenta que la calidad de la señal registrada dependerá en gran medida de la correcta colocación del dispositivo, por lo que inicialmente es necesario explorar donde quedan los vasos sanguíneos de la muñeca del sujeto para que, al colocar la pulsera, el sensor quede justo encima de dichos vasos. Cuanto mayor sea la fuerza ejercida contra el sensor, mayor será la calidad de la onda de presión arterial. Sin embargo, es incómodo llevar muy apretada la pulsera de velcro en la muñeca.

Por ello, tras multitud de pruebas, se pudo comprobar que cuando se alcanzaba una presión de entre 120 y 115 kPa en el interior de la cúpula, la fuerza ejercida seguía siendo cómoda, y la resolución de la onda se acercaba a la óptima. Se implementó un sistema de aviso mediante un zumbador, de tal forma que avisa cuando los valores de presión registrados por el sensor BMP280 se encuentran fuera del intervalo óptimo de medida (115-120 kPa). De esta forma se garantiza que la fuerza ejercida por la pulsera contra la muñeca se mantenga constante y sea la óptima, asegurando en todo el momento la correcta adquisición de la onda de presión.

En la figura 3.12 se puede observar la PCB del sensor de presión ya encapsulada con la cúpula rellena de aire (a), la pulsera de velcro con el sensor de presión incorporado en su interior (b) y la disposición final de la pulsera cuando se está llevando a cabo el registro de la onda de presión arterial (c). Se puede apreciar como el transductor mecánico utilizado en este dispositivo portátil tiene unas dimensiones bastante menores respecto al dispositivo presentado en la primera parte del presente capítulo.

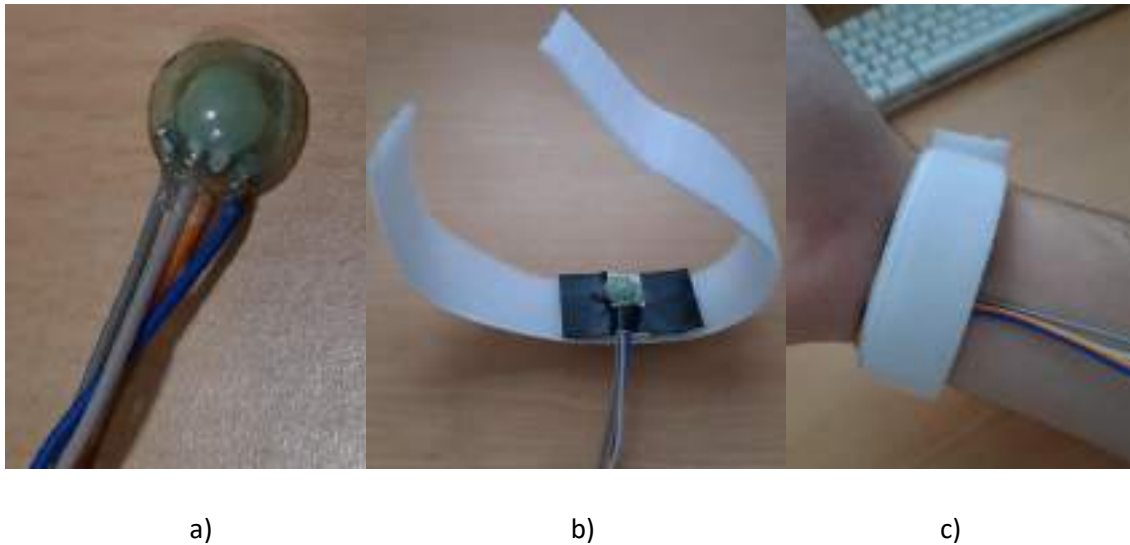


Figura 3.12. Pulsera del sensor de presión.

Para llevar a cabo la adquisición de la señal de ECG y PPG se optó por utilizar el módulo de biosensor MAX86150 [111] de Maxim Integrated que ofrece mediciones de fotopleletismografía (PPG) y electrocardiograma (ECG) en un único paquete integrado con 16 bits de resolución. El módulo MAX86150 combina LEDs internos, fotodetectores y un Front-End Analógico (AFE) de ECG para proporcionar un rendimiento de PPG y ECG altamente preciso y de bajo consumo. Se optó por su elección debido a sus reducidas dimensiones: 3.3mm x 5.6mm x 1.3mm y a que es capaz de llevar a cabo una buena adquisición de la señal de electrocardiograma solamente con dos electrodos debido a que el amplificador de instrumentación que contiene el integrado MAX86150 posee un elevado factor de rechazo al modo común (CMRR).

El integrado MAX86150 funciona con una tensión de alimentación de 1,8 V con una fuente de alimentación independiente para los LED internos (3,3V). Uno de los dos componentes del módulo biosensor es la oximetría de pulso reflectante. Su hardware incluye dos LEDs (ROJO e IR) y un fotodetector, ambos en el mismo lado de la superficie del sensor. El subsistema de oximetría de pulso tiene una electrónica de bajo ruido con rechazo de la luz de luz ambiental que corrige y elimina la luz ambiental, aumentando así el rango dinámico efectivo. El MAX86150 integra controladores de LED para modular los pulsos de LED (de 50 a 400 ms). La corriente se puede programar de 0mA a 100mA. Los dos LEDs tienen diferentes longitudes de

onda, rojo= 660 nm, IR= 880 nm. El sensor proporciona una función de proximidad cuya función es reducir la emisión de luz roja para ahorrar energía cuando el sensor no está en uso. Esta función puede activarse mediante la configuración de un registro dedicado. Dependiendo de la medición que se quiera realizar, se puede seleccionarse un solo LED para obtener la señal de PPG o los dos LEDs para medir SpO<sub>2</sub>.

El subsistema de ECG que lleva implementado el integrado MAX86150 tiene varias etapas tal y como se muestra en el diagrama de bloques de la figura 3.13. El dispositivo lleva implementado un amplificador de instrumentación chopper, un filtro y un amplificador de ganancia programable (PGA) diseñado para maximizar la relación señal-ruido de las formas de onda cardíacas. Siguiendo esta cadena de señales, un ADC de 18 bits convierte cada muestra y envía cada resultado a la FIFO de 32 muestras compartida del dispositivo, lo que reduce la necesidad de un continuo chequeo de datos por parte del microcontrolador.

El valor de la ganancia puede seleccionarse mediante la configuración de registros específicos. Tras el proceso de filtrado, las señales analógicas son convertidas en señales digitales por un ADC de 18 bits. La velocidad de datos puede programarse de 200 a 3200 muestras por segundo. El aspecto más importante del sensor MAX86150 es la posibilidad de sincronizar la recogida de señales de PPG y ECG, asegurando así la correcta medición del parámetro denominado tiempo de tránsito de pulso (PTT).

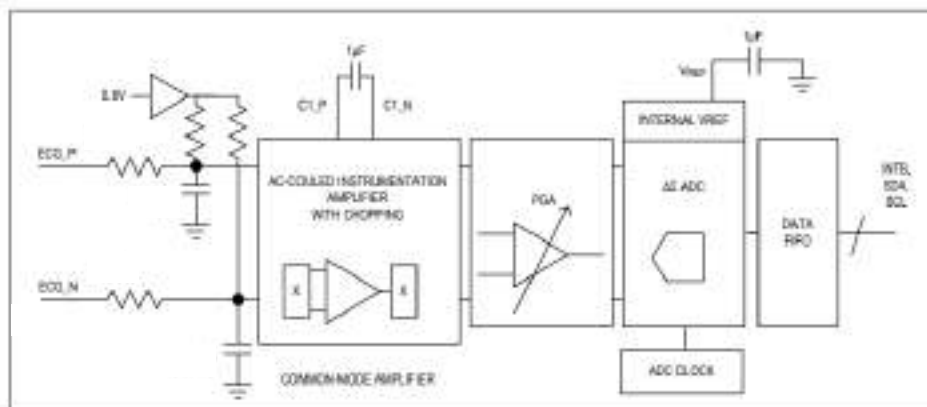


Figura 3.13. Diagrama de bloques del subsistema de ECG del sensor MAX86150. (Fuente de la imagen: Maxim Integrated [111]).

La comunicación hacia y desde el módulo se realiza completamente a través de una interfaz estándar compatible con I2C. La comunicación I2C es un protocolo síncrono cuya principal característica es que utiliza dos líneas para transmitir la información: una para los datos (SDA) y otra para la señal de reloj (SCL). Cabe destacar que ambas líneas necesitan resistencias de pull-up. En la figura 3.14 se puede observar el circuito impreso del módulo MAX86150, destacando el diminuto tamaño de éste al ser comparado con la punta de un bolígrafo.

A la entrada de cada uno de los electrodos (positivo y negativo) se ha implementado un filtro pasivo R-C ( $H(w)$ ) de paso bajo con el objetivo de eliminar las componentes de alta frecuencia asociadas a ruido, tal y como se muestra en la figura 3.13. Para ello se ha usado una resistencia (R) con un valor de 50 k $\Omega$  y un condensador (C) con un valor de 10nF, dando como resultado una frecuencia de corte ( $f_c$ ) de 318,31Hz tal y como se muestra en la ecuación 3.1 y la ecuación 3.2. Esta frecuencia es más alta que el espectro de frecuencia estándar de la señal de ECG, que va de 0 Hz a 150 Hz [20].

$$H(w) = \frac{1}{1+j\omega RC} = \frac{1}{1+j\omega \times 50 \times 10^3 \times 10 \times 10^{-9}} \quad (3.1)$$

$$f_c = \frac{1}{2\pi RC} = \frac{1}{2 \times \pi \times 50 \times 10^3 \times 10 \times 10^{-9}} = 318,31 \text{ Hz} \quad (3.2)$$



Figura 3.14. PCB del sensor MAX86150 (ECG y PPG).

El microcontrolador que se optó por utilizar para leer los datos proporcionados por los sensores y guardarlos en una tarjeta microSD fue el Teensy® 3.6 (figura 3.15). Dicho microcontrolador es una placa de desarrollo que consta de un procesador ARM Cortex-M4 de 32 bits y 180 MHz [112] . Todos los pines digitales tienen capacidad de interrupción y operan a niveles de lógica de 3,3 V. Tiene unas dimensiones de 62,3 mm x 18 mm y ofrece un puerto de tarjeta microSD a bordo, así como diversos puertos (SPI, I2C, Serie). Cabe destacar que para llevar a cabo la programación del teensy 3.6 se puede utilizar el IDE de Arduino.



Figura 3.15. Teensy® 3.6.

La comunicación entre los sensores y el microcontrolador se realiza mediante el protocolo de comunicación I2C (ya que es el único soportado por el módulo MAX86150). La frecuencia de muestreo de las señales que se están monitorizando (onda de presión, ECG, PPG) está fijada en 200 Hz. Para llevar a cabo la comunicación entre los sensores (BMP280 y MAX86150) y el microcontrolador (Teensy 3.6) se diseñó una placa de circuito impreso, cuyas dimensiones son 90 mm x 50 mm.

En la parte inferior de la placa dispone de unos pines macho en los cuales va insertado el microcontrolador. Por la parte superior de la placa lleva incorporados: un conector hembra Jack de 3,5 mm para comunicarse con el sensor de presión, un conector hembra microUSB para poder alimentar el sistema mediante una batería (power bank) y un conector hembra microUSB para el sensor de ECG y PPG. De esta manera, el sistema sería comodamente transportable, ya que podía desacoplarse con facilidad los sensores, de la placa de circuito impreso principal (donde se encuentra el microcontrolador). Aunque finalmente se optó por soldar los cables del sensor de ECG y PPG a la placa principal debido a que, con su uso prolongado, el conector hembra microUSB perdía sujeción y desgraciadamente no hacía el

adecuado contacto necesario para poder comunicarse con el microcontrolador sin problemas.

Además, la parte superior de la placa lleva implementada un interruptor Switch para encender y apagar el dispositivo y un botón de color verde cuya función es inicializar y finalizar la adquisición de los datos proporcionados por los sensores y su posterior almacenamiento en la tarjeta microSD que lleva incorporada el teensy 3.6. Igualmente, tiene un jumper con el que se puede cortar la alimentación de la batería para realizar tareas de depuración y mantenimiento del dispositivo.

También dispone de unos leds (verde y rojo) cuya principal misión es comprobar de forma visual que se está llevando a cabo el registro de las señales de ECG y PPG de forma exitosa. Ya que el led verde se ilumina cuando se alcanza el pico R de la señal de ECG y el led rojo se ilumina cuando se alcanza el pico de la señal de PPG. De esta forma que cuando se están registrando las señales, primero se ilumina el led verde e instantes después ( $\sim 400$  ms) se ilumina el led rojo, siendo el tiempo transcurrido entre ambos, el tiempo de tránsito de pulso (PTT). Para poder determinar cuándo se alcanzan dichos valores máximos, el microprocesador calcula la derivada de ambas señales y cuando esta alcanza cierto umbral preestablecido significa que ha alcanzado el valor máximo. Esto se debe a que cuando se alcanza tanto el pico R de la señal de ECG, como el valor máximo de la señal de PPG se alcanza con una pendiente bastante pronunciada debido a la fase sistólica del ciclo cardiaco.

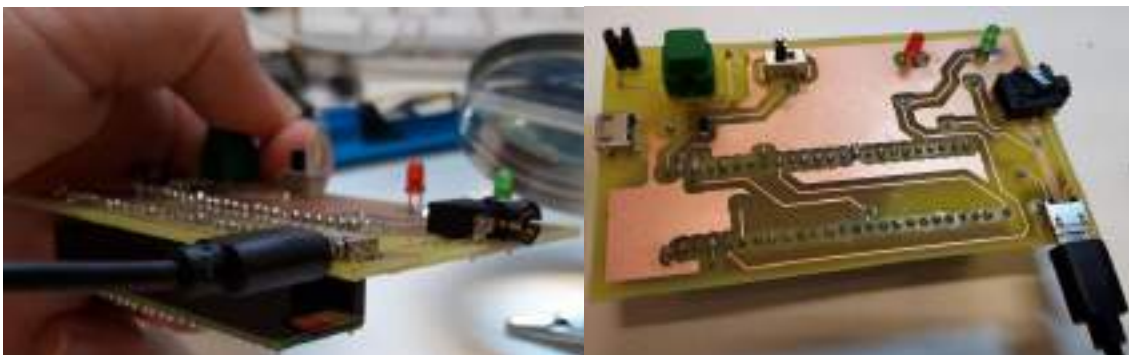


Figura 3.16. PCB principal. Sistema de adquisición de la señal de ECG, PPG y presión arterial.



Con el fin de que quedase todo el sistema compacto y fuera portátil, se diseñó una carcasa que alberga la placa principal de circuito impreso descrita anteriormente y la batería (power bank). Como se puede observar en la figura 3.17, de la parte derecha del sistema principal (carcasa negra) sale un cable negro encargado de comunicarse con el sensor de presión. Además, del sistema principal también sale un cable negro encargado de comunicarse con el módulo MAX86150.

Para el módulo MAX86150 también se diseñó una carcasa de color blanco en la cual se apoya el dedo y se fija el dedo con velcro para medir PPG. De ella sale el cable negro descrito en el párrafo anterior y dos electrodos que son colocados en el pecho con el objetivo de medir ECG. Los electrodos que se ha optado por utilizar son electrodos desechables para electrocardiograma en forma circular (50 mm de diámetro) de FOAM y conexión de corchete. Cabe destacar su gran durabilidad y adherencia gracias a su composición de gel semilíquido.

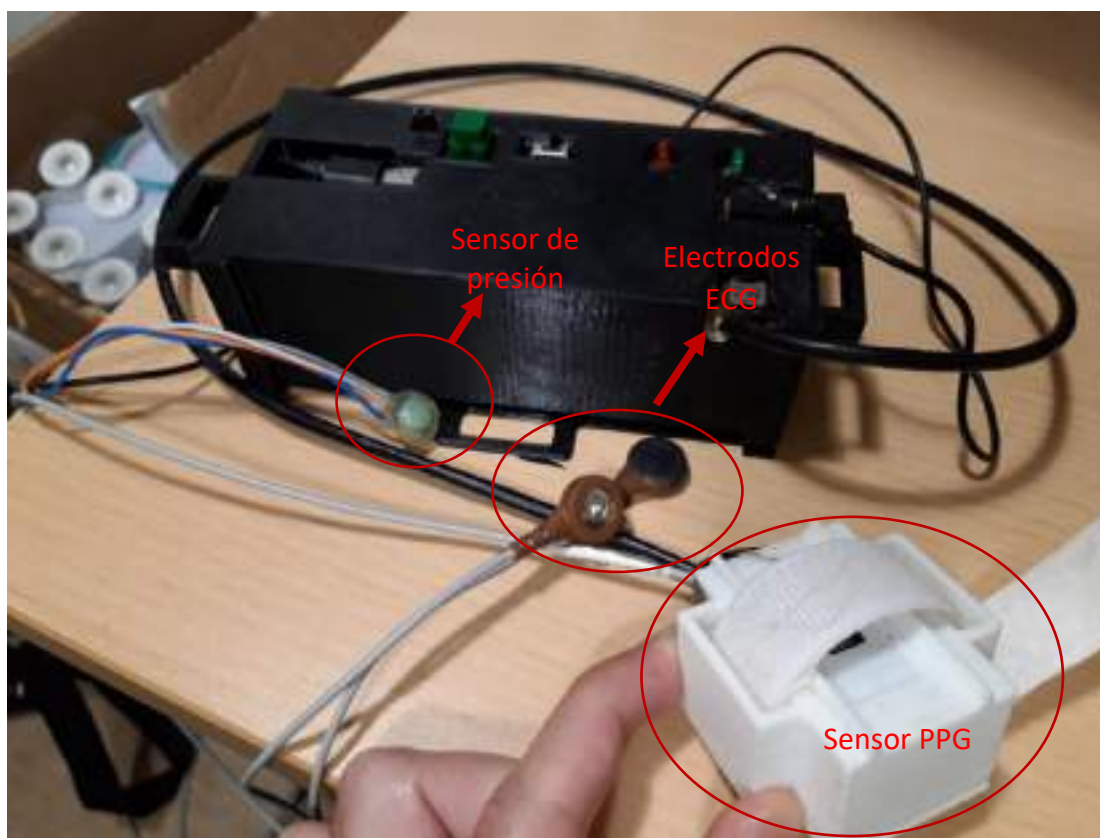


Figura 3.17. Sistema ECG, PPG y presión arterial con los sensores incorporados.

### 3.2.3 Medidas

Para valorar el rendimiento del dispositivo se realizaron varias series de mediciones con cinco voluntarios sanos de diferentes edades (la [Tabla 3.3](#) muestra más información sobre los sujetos). Cada uno de los usuarios realizó cinco mediciones de cinco minutos de duración cada una, disponiendo de cinco minutos libres entre las mediciones. A la hora de procesar los datos, se procesaron de forma independiente para observar si había cambios significativos.

Tabla 3.3. Información sobre los voluntarios para la validación del sistema portátil de registro cardiovascular.

Género	Edad (años)	Peso (kg)
Masculino	26	78
Masculino	28	70
Femenino	24	63
Masculino	47	72
Femenino	23	65

Como se ha comentado anteriormente los datos son almacenados en la tarjeta microSD en un archivo de texto. Posteriormente se lleva a cabo el análisis y procesamiento de estos mediante el software de Matlab. Para ello, primero se ha realizado el filtrado de dichas señales. Para la señal de ECG se ha utilizado un filtro paso banda de 0,4Hz a 20Hz y para la señal de PPG se utilizado un filtro paso banda de 0,4Hz a 3Hz. En la [figura 3.18](#) se puede observar en color rojo la señal de ECG en bruto y en color azul la señal ya filtrada. También se puede visualizar en la [figura 3.19](#) la señal de PPG en bruto en color rojo y en color azul la señal ya filtrada. Mediante dichos filtros se mejora la calidad de las señales para posteriormente calcular de forma precisa los parámetros que aportan información acerca del estado del sistema cardiovascular de los pacientes (HRV y PTT).



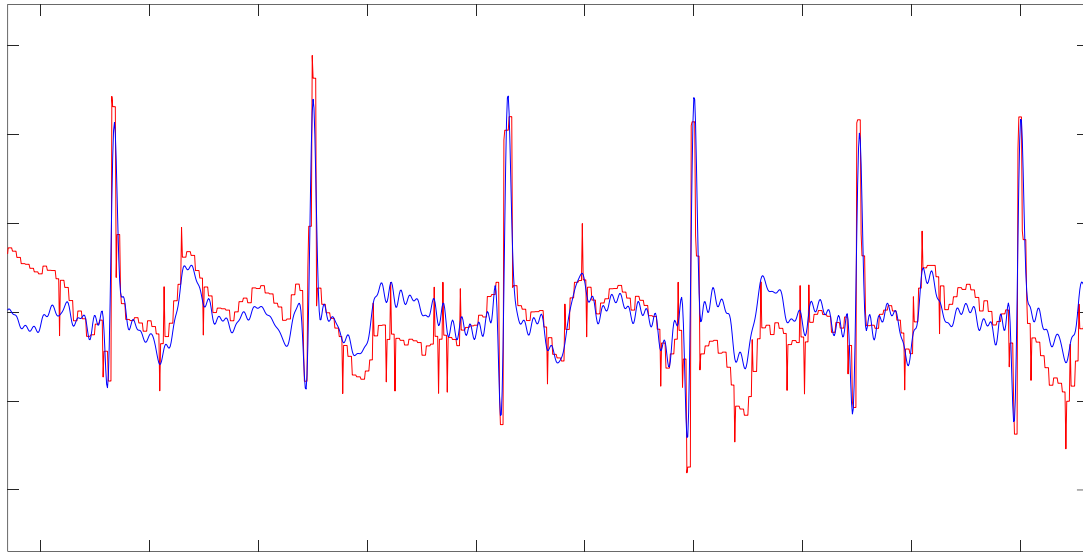


Figura 3.18. Señal ECG en bruto (rojo) y señal ECG filtrada (en azul).

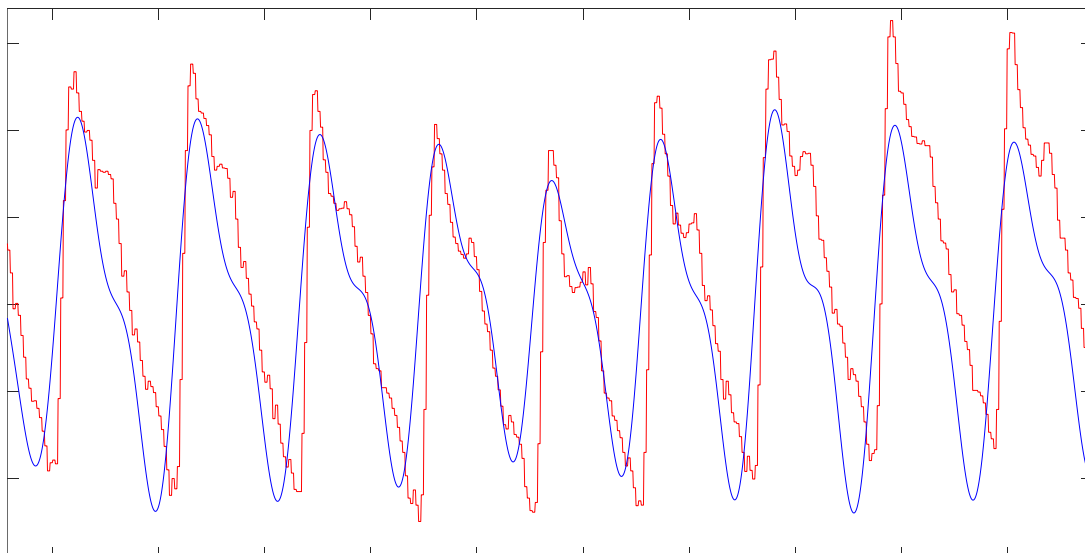


Figura 3.19. Señal PPG en bruto (rojo) y señal PPG filtrada (en azul).

Una vez se han filtrado ambas señales, se procede a calcular los puntos clave de cada una de ellas, en este caso el pico R de la señal ECG y los picos sistólicos de la señal PPG. Una vez detectados ambos puntos, es fácil llevar a cabo la obtención de la variabilidad del pulso cardíaco (HRV), ya que este parámetro se define como la variación del intervalo entre los picos R. Para el tiempo de tránsito de pulso, se calcula como el intervalo de tiempo de propagación de la onda desde el corazón (pico R) hasta los vasos sanguíneos que se encuentran en el dedo (pico sistólico de la señal de PPG). Ambos parámetros (PTT y HRV) son calculados en milisegundos. En la figura 3.20 se pueden observar los puntos clave de la señal de ECG en azul (puntos azules) y la señal de PPG en rojo (aspas rojas).

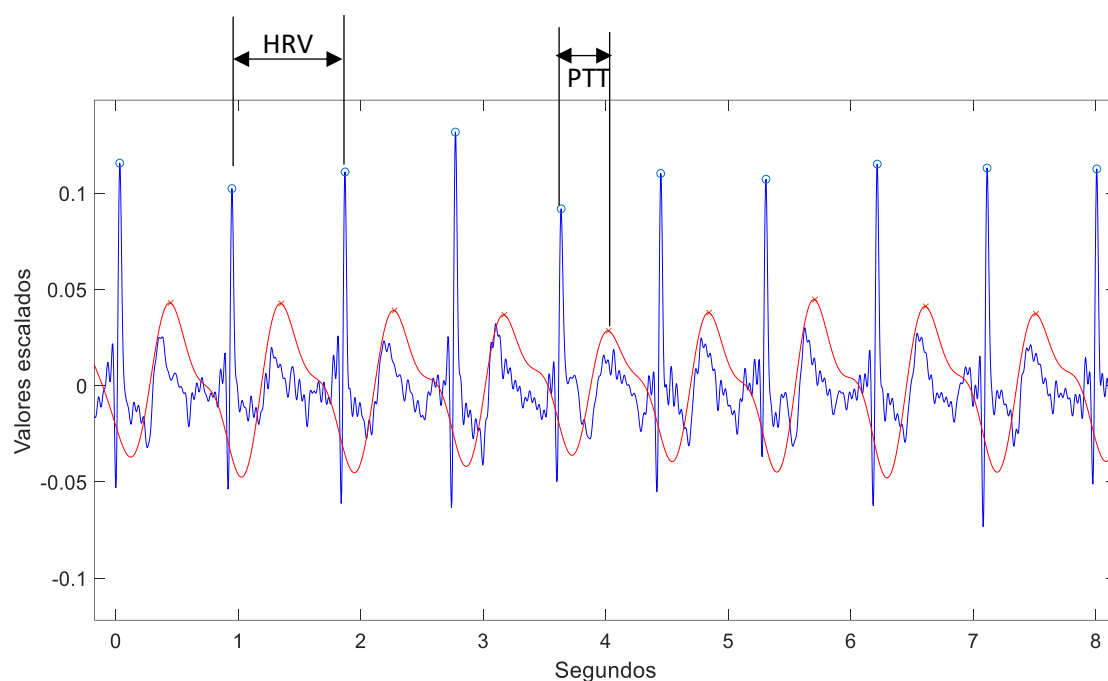


Figura 3.20. Señal ECG (en azul) y señal PPG (en rojo).

En cuanto a la onda de presión obtenida mediante el sensor BMP280 en la muñeca, se puede observar que dicha señal es bastante estable. Sin embargo, la frecuencia máxima a la que es capaz de muestrear el sensor BMP280 es de 157 Hz, es decir, cada 6.37 ms. Sin embargo, si es comparada con la señal de PPG obtenida a 200 Hz (cada 5 ms) es evidente que esta última tiene mayor resolución a la hora de calcular el parámetro PTT. En la figura 3.21 se puede apreciar la estabilidad de la onda de presión adquirida durante 170s y la elevada calidad de la misma, ya que sin

llevar a cabo ninguna técnica de filtrado se pueden apreciar incluso los puntos dícrotos.

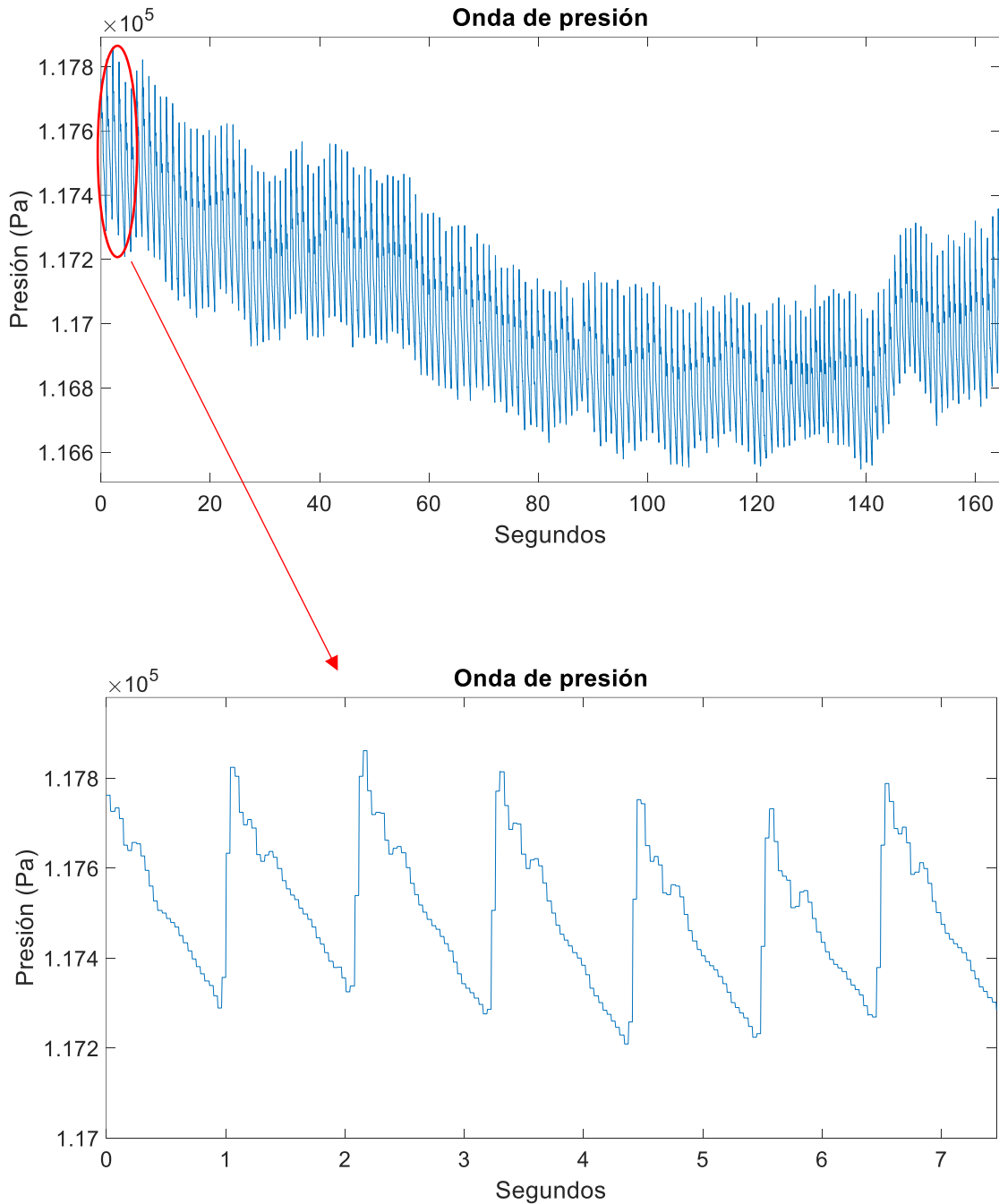


Figura 3.21. Estabilidad de la onda de presión arterial con el sensor BMP280.

Para mejorar la calidad de la onda obtenida se filtró la señal de presión. Para ello, se aplicó digitalmente un filtro paso banda de 0,4Hz a 4Hz. En la figura 3.22 se

muestra la onda de presión sin procesar en azul y la onda de presión en rojo tras el filtrado.

Cabe destacar que la onda de presión filtrada es muy parecida a la señal obtenida mediante el sensor de fotopletimografía MAX86150 en el dedo. Dado que ambas señales aportan la misma información de cara a calcular el parámetro PTT, el cálculo de éste, se realizó con la señal obtenida del sensor de PPG. No obstante, la onda de presión sirve de apoyo, ya que, si por cualquier motivo existiese cierta perturbación externa que hiciera que se perdiera información de la señal de PPG, se podría utilizar la onda de presión para completar la información. Por ello, se puede afirmar que la obtención de la onda de presión proporciona un novedoso método para poder obtener una señal con la misma información que aporta la señal de PPG.

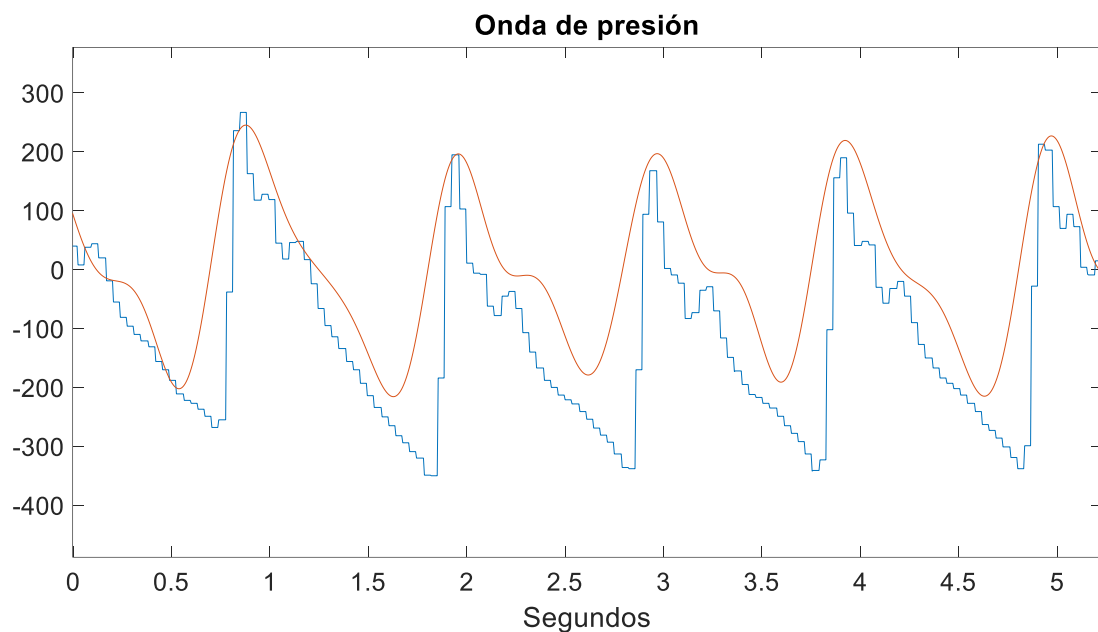


Figura 3.22. Señal adquirida del sensor de presión BMP280 en bruto (azul) y filtrada (rojo).

### 3.2.4 Resultados

Como se ha mostrado, la onda de presión puede obtenerse con éxito de forma no invasiva y portátil con el dispositivo propuesto. La fiabilidad del dispositivo es buena, ya que la morfología de la onda obtenida es similar a la obtenida con un

procedimiento invasivo convencional, tal y como se ha mostrado en las figuras anteriores.

Al analizar los datos obtenidos en la experimentación llevada a cabo, se pudo comprobar que en los 5 casos estudiados existe una gran estabilidad en cuanto a los valores de los parámetros HRV y PTT, ya que la experimentación se desarrolló con sujetos sanos y no hubo ningún estímulo externo que hiciese que estos tuviesen que cambiar. En la figura 3.23 se puede observar la variación en milisegundos de los parámetros HRV y PTT de uno de los sujetos a lo largo de la experimentación (5 minutos). A la vista de los resultados obtenidos y observando también la calidad de las señales que se han mostrado anteriormente, se ha podido validar positivamente el sistema.

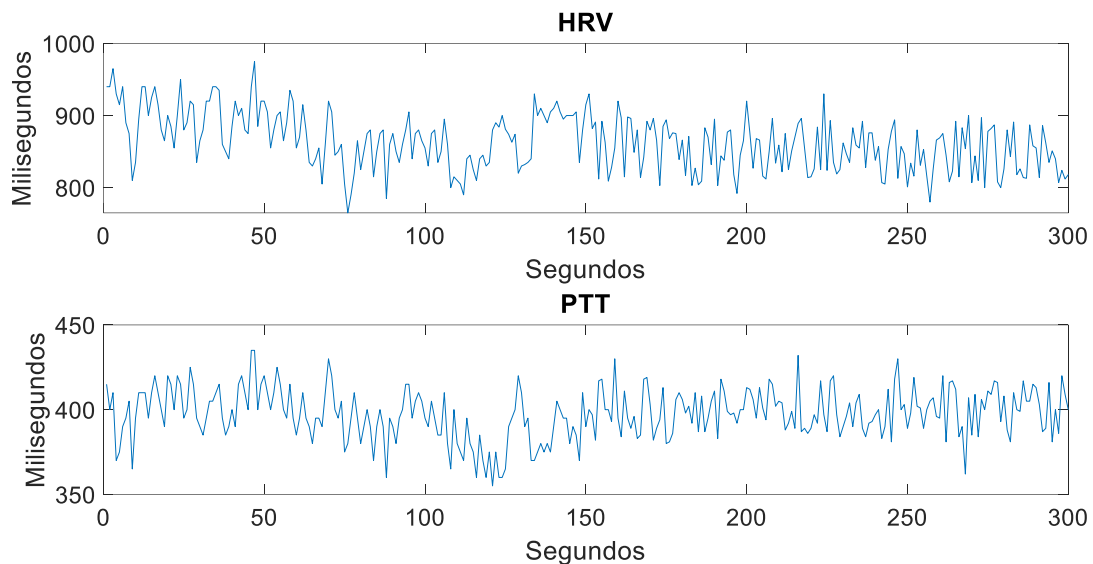


Figura 3.23. Variación de los parámetros HRV y PTT.

### 3.2.5 Conclusiones

Las principales ventajas que aporta el dispositivo propuesto frente al sistema estático de registro cardiovascular descrito al comienzo del presente capítulo son: su reducido tamaño y su capacidad para poder tomar medidas de forma portátil sin necesidad de un soporte estático. Por lo tanto, puede ser aprovechado para poder llevar a cabo medidas en ambulatorio. También se ha comprobado que la obtención de la onda de presión proporciona un novedoso método para poder obtener una

señal con la misma información que aporta la señal de PPG. Además, tal y como se ha podido comprobar, el sistema se ha validado mediante una serie de mediciones realizadas con cinco voluntarios sanos de diferentes edades.

# **Capítulo 4**

## **SISTEMA DE REGISTRO DE EEG DE OÍDO**

---

## 4.1 Introducción

La electroencefalografía (EEG) es una herramienta clínica muy importante para estudiar y diagnosticar las crisis epilépticas en humanos de forma no invasiva. Como se ha expuesto en el **capítulo 2** de la presente tesis, de forma convencional las señales de EEG se registran colocando electrodos en el cuero cabelludo, manteniéndolos con bandas de goma o gorros elásticos. Es destacable que, aunque dicha configuración proporciona una buena cobertura alrededor de toda la cabeza, no es práctica para la adquisición de EEG en situaciones naturales de la vida diaria, en las cuales la adquisición de los datos debe ser portátil, discreta y con una mínima perturbación en las actividades diarias del usuario. Como consecuencia, en los últimos años se han presentado varias soluciones de EEG centradas en el oído.

Partiendo de que el EEG de oído utiliza menos electrodos y cubre solo una pequeña parte de la cabeza en comparación con el EEG de cuero cabelludo convencional, existen dos enfoques diferentes dentro del EEG de oído [113]:

Por un lado, el EEG dentro del oído, donde los electrodos son colocados en el canal auditivo externo, estos tienen como peculiaridad que deben ser personalizados para que los electrodos hagan un buen contacto en el canal auditivo [114], [115], [116]. Por otro lado, se utiliza el EEG alrededor del oído, colocando electrodos en una disposición circular en la periferia del oído externo. En [117] se analiza una matriz de 10 electrodos (cEEGrid) impresas mediante tecnología de impresión flexible. La matriz es colocada alrededor de la oreja y se sujeta sobre la piel con un adhesivo.

En ambos casos, el número de electrodos es limitado y su posición queda restringida a un área relativamente pequeña dentro o alrededor de los oídos. Aunque el EEG dentro del oído es la solución menos visible, cabe destacar que el EEG alrededor del oído tiene la ventaja de tener distancias entre electrodos más grandes, permitiendo de esta forma la grabación de señales con mayor amplitud. De esta forma, es posible llevar a cabo la adquisición de señales con mayor calidad para compensar la pérdida de información (menor número de canales) respecto al EEG convencional y hacerlo de forma cómoda y discreta para los pacientes.



## 4.2 OpenBCI

Para llevar a cabo el registro de las señales de EEG se utilizó una placa OpenBCI [118]. La placa OpenBCI Cyton (Figura 4.1) es una interfaz neuronal de 8 canales que se utiliza para medir y registrar la actividad eléctrica producida por el cerebro (EEG), la cual es compatible con los electrodos de EEG estándar. Dicha placa lleva implementada un microcontrolador PIC32MX250F128B (el cual puede ser reprogramado), lo que le proporciona mucha memoria local y velocidades de procesamiento rápidas. Además, la placa contiene:

- Un circuito integrado desarrollado por Texas Instruments para mediciones de biopotencial con 24 bits de resolución (ADS1299).
- Un acelerómetro de 3 ejes (LIS3DH).
- Un módulo para guardar los datos en una tarjeta microSD.
- Un módulo de radio (para conectarse y comunicarse con un dongle conectado a un ordenador o tablet). La aplicación para comunicarse con OpenBCI es una aplicación de código abierto escrita con Processing.

Cabe destacar que el microcontrolador trabaja a una tensión de 3,3V y se comunica con el resto de integrados de la placa mediante el protocolo de comunicación de SPI. La sincronización y la transmisión de datos se realiza por medio de 4 señales, siendo el master el PIC32 y los esclavos el resto de integrados que contiene (ADS1299, LIS3DH, Tarjeta SD):

- SCLK (Clock): Es el pulso que marca la sincronización. Con cada pulso de este reloj, se lee o se envía un bit. Dicha señal tiene una frecuencia de 4 MHz.
- MOSI (Master Output Slave Input): Salida de datos del Master y entrada de datos al Esclavo.
- MISO (Master Input Slave Output): Salida de datos del Esclavo y entrada al Master.

- SS/Select: Sirve para que el Master seleccione al Esclavo con el que se quiere comunicar.

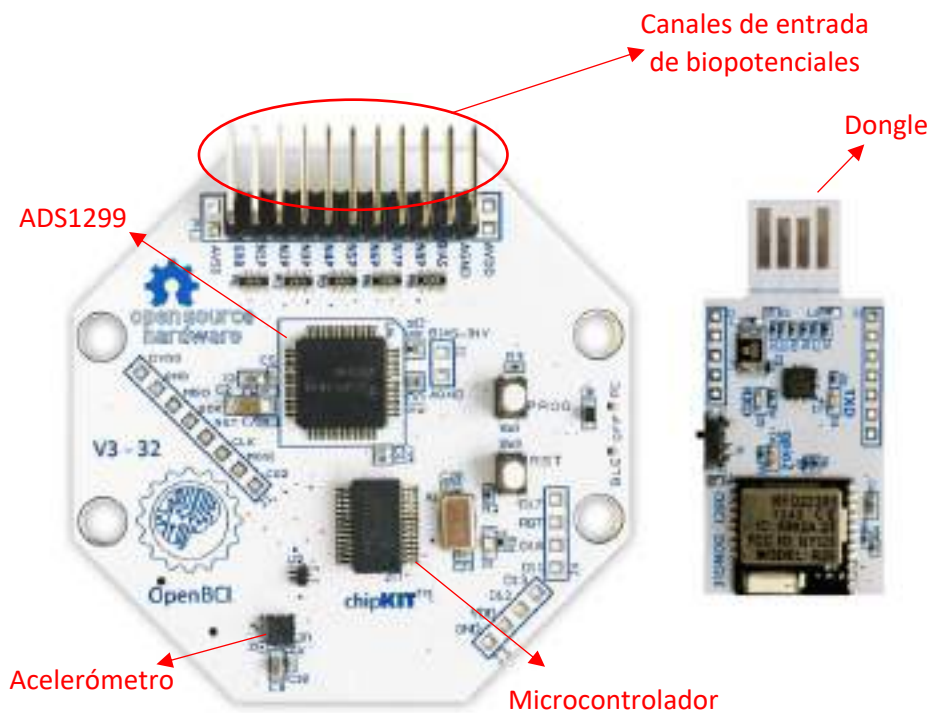


Figura 4.1: OpenBCI

El uso del dispositivo OpenBCI para la adquisición del EEG está muy sustentado en la literatura. Por ejemplo, en [119] se presenta el diseño y la evaluación de un prototipo de alta fidelidad que adquiere la señal EEG de forma inalámbrica mediante la implementación de un sistema OpenBCI. Además, las referencias [120] y [121] también proporcionan un análisis de la calidad de las señales adquiridas utilizando el circuito integrado ADS1299 capaz de registrar señales de EEG en entornos no controlados.

## 4.3 Matriz flexible de electrodos de Kapton

Con el objetivo de poder adquirir la señal de EEG de oído para posteriormente ser registrada mediante el sistema OpenBCI, se diseñó y fabricó una matriz flexible. Dicha matriz se diseñó con la ayuda de una impresora de placas de circuito impreso, utilizando una lámina de kapton como sustrato. El kapton es una poliimida que se mantiene estable en un amplio rango de temperaturas, llegando a soportar hasta 400°C (importante para el proceso de curación de la tinta conductora flexible que utiliza la impresora de PCB). Además, cabe destacar que es eléctricamente aislante.

En primer lugar, se diseñó una matriz de 10 electrodos espaciados uniformemente con forma de C para ser colocada alrededor de la oreja. Los dos electrodos situados en el centro de la C se usan como electrodos de tierra y de referencia. Por lo tanto, realmente dicha matriz es capaz de registrar 8 canales. El diseño se realizó mediante el software Eagle, ampliamente utilizado para llevar a cabo el diseño de placas de circuito impreso. Para poder dimensionarlo adecuadamente y se adaptase correctamente a los usuarios, se utilizó un modelo de oreja con unas dimensiones estándar. Cada electrodo tiene 3mm de diámetro, contando con una superficie total de contacto de 28,27 mm<sup>2</sup>, suficiente para que haga un adecuado enlace de contacto.

Una vez diseñada se procedió a fabricarla en un sustrato de Kapton de un grosor de 25 µm mediante una impresora de placas de circuito impreso, en concreto la impresora Voltera V-One [122]. Cargando el fichero Gerber a la impresora, que es un formato de archivo que contiene la información necesaria para la fabricación de la placa de circuito impreso, y tras varios ajustes en la impresora, esta procede a depositar la tinta flexible conductora en el sustrato (Kapton), dibujando con gran precisión el diseño realizado. Posteriormente cuando ha acabado de imprimir todo el diseño, se procede a iniciar la etapa de curación de la tinta conductora, que consiste en calentar el sustrato junto con la tinta a una temperatura de 160°C durante 15 min. De ahí a que sea importante escoger un material que aguante dichas temperaturas de curación y sea flexible.

Tras finalizar el proceso de impresión, se decidió cubrir todas las zonas impresas salvo las circunferencias de los electrodos con el objetivo de proteger las pistas que conducen la señal del EEG ante posibles interferencias y/o daños a la hora de colocar la matriz alrededor de la oreja. Para ello, se cubrió con una pegatina de doble cara impresa de tal forma que solo quedase al descubierto los electrodos, que son los encargados de adquirir la señal de EEG. Dicha pegatina impresa actúa de adhesivo sobre la piel por lo que solo es necesario aplicarle pasta conductora a la matriz cuando se procede a realizar registros de EEG de oído.

Además, para poder adquirir la señal de EEG de oído para posteriormente ser registrada mediante el sistema OpenBCI, se diseñó una placa de circuito impreso con un conector en el cual se insertan las pistas flexibles de la matriz de electrodos. Dicha parte de la matriz tiene un mayor grosor para que encaje y quede bien sujeto con el conector. De la PCB salen los cables (que son las entradas al sistema OpenBCI) con las señales de EEG de oído recogidas por el conector.

En la figura 4.2 se pueden apreciar dos figuras, en la figura superior se puede observar la parte posterior de la matriz, es decir la que es visible cuando se dispone a realizar un registro de EEG de oído. En cambio, en la figura inferior se puede apreciar la parte anterior de la matriz (la que está en contacto con la piel) totalmente protegida por una pegatina, salvo los 10 electrodos que dispone que son los puntos que estarán en contacto con la zona superficial existente alrededor de la oreja.

Tras multitud de adquisiciones llevadas a cabo mediante la matriz flexible de electrodos EEG, se pudo observar que en ocasiones la calidad de la señal adquirida no era del todo buena. Y dado que es necesario disponer de señales de alta calidad, finalmente se tuvo que recurrir a diseñar otros dispositivos que pudiesen adquirir la señal de EEG de oído de forma óptima y fiable.

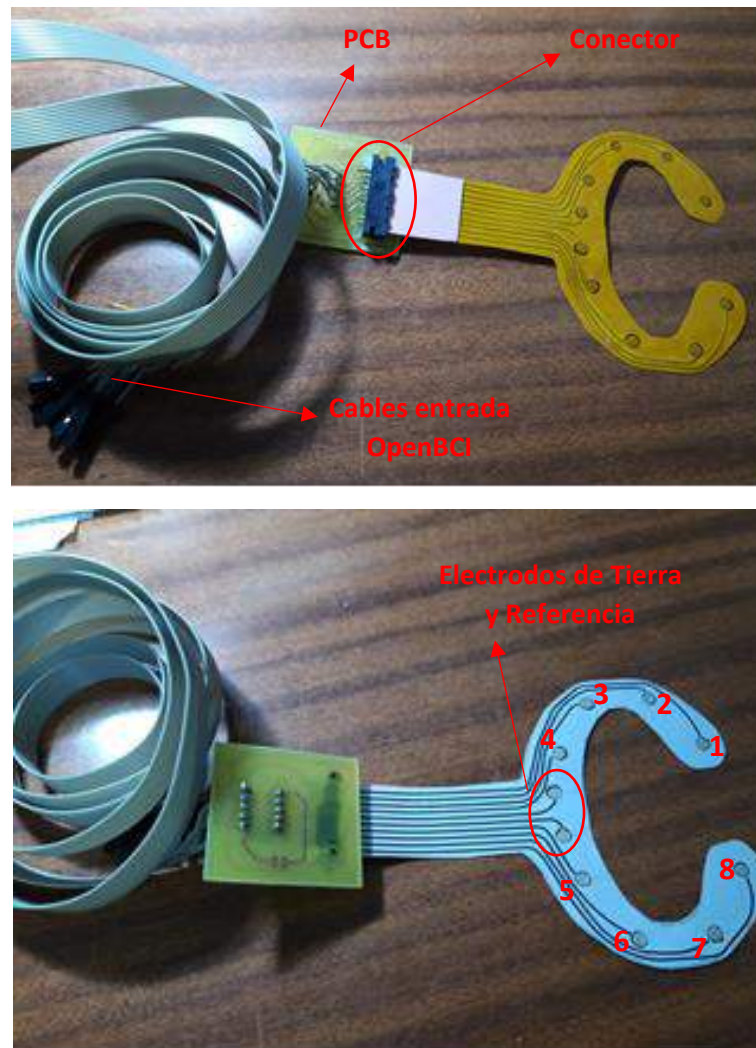


Figura 4.2. Matriz de Kapton flexible de electrodos EEG de oído.

## 4.4 Diadema de electrodos

Dado que era necesario diseñar otro dispositivo que proporcionase señales con mayor calidad y fiabilidad se optó por diseñar y fabricar una diadema que incorpora electrodos de copa de oro. El diseño se realizó mediante el software Inventor [123], para poder diseñarla adecuadamente y se adaptase correctamente a la cabeza de los usuarios se utilizó un modelo de oreja y cabeza con unas dimensiones estándar. Tal y como se puede apreciar en la figura 4.3 y 4.4 el dispositivo consiste en una diadema, la cual posee 3 alojamientos donde se insertan soportes impresos en 3D fijados a los electrodos de copa de oro (2 canales + 1 referencia) alrededor de cada

una de las orejas. Además, aprovechando la forma de la diadema se proveyó de un electrodo extra en la zona frontal del cerebro, con el objetivo de captar más regiones cerebrales. Una vez se finalizó el diseño en inventor se procedió a fabricarse mediante una impresora 3D.

Tras varias pruebas, se pudo comprobar que la adquisición de las señales era buena solamente en algunos usuarios, en los cuales los electrodos ejercían buen contacto. En algunos casos, la diadema era pequeña y no podían probarla y en otros casos era demasiado grande y no ejercía el suficiente contacto que se requiere para grabar el EEG de oído. En estos últimos casos, se podía remediar regulando el alojamiento con donde se disponen los electrodos de copa de oro junto con el soporte hasta que se hiciese el correcto contacto.

No obstante, la ergonomía de la diadema no era muy buena y para algunos usuarios era incómodo portarla. Por ello, se decidió diseñar otro dispositivo que resultase más sencillo y cómodo en la adquisición de la señal de EEG de oído.



Figura 4.3. Modelo de la Diadema con electrodos diseñado con Inventor.



Figura 4.4. Diadema fabricada mediante impresión 3D.

## 4.5 Matriz flexible de electrodos de Goma EVA

Finalmente, con el objetivo de poder adquirir la señal de EEG de oído para posteriormente ser registrada mediante el sistema OpenBCI, se diseñó y fabricó un soporte con la forma adecuada para ser colocado detrás de la oreja derecha (lóbulo temporal). Dicho soporte fue fabricado con goma EVA (etilvinilacetato) y tenía incorporados los soportes en los que se insertan 4 electrodos de copa de oro (3 canales + 1 referencia). Para llevar a cabo la sujeción del soporte de goma EVA y que los electrodos hagan el suficiente contacto como para adquirir adecuadamente la señal de EEG de oído se utilizaron dos turbantes. De esta manera, el soporte se quedaba fijo haciendo presión los electrodos sobre la piel de los pacientes, obteniéndose así una buena calidad en las adquisiciones de la señal de EEG. Los electrodos de copa de oro utilizados son reutilizables y están diseñados para dar señales fiables con facilidad de uso una y otra vez. En la figura 4.5 se puede ver la colocación de la matriz flexible de electrodos de copa de oro detrás de la oreja, así como la numeración de los electrodos que la componen.



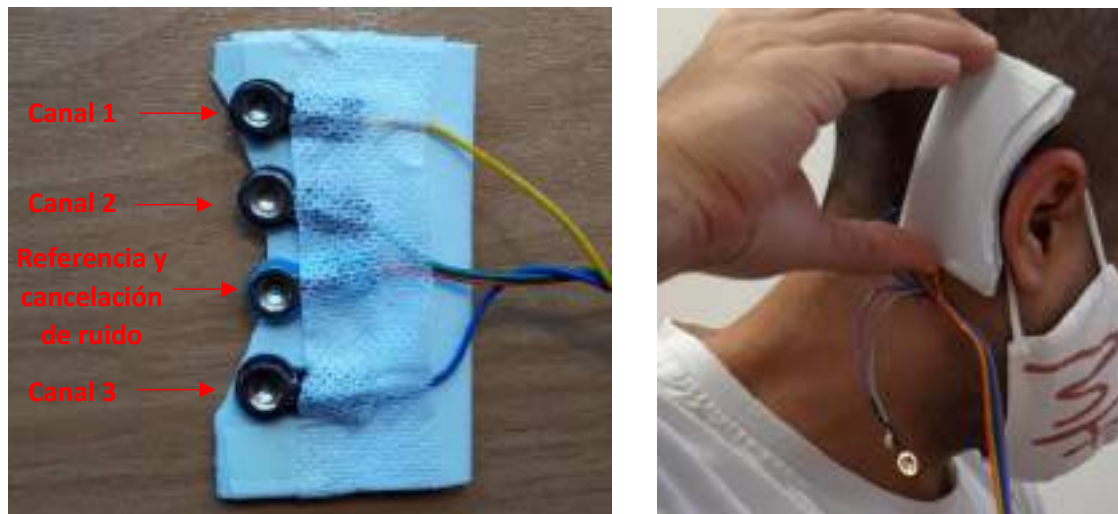


Figura 4.5. Matriz de goma flexible de electrodos de copa de oro.

Si se compara la matriz de electrodos descrita con la matriz flexible de kapton se puede afirmar que es posible adquirir señales con mayor calidad y fiabilidad que con la matriz flexible de kapton. Además, proporciona una buena comodidad al usuario que la porta, razón por la cual se descartó utilizar la diadema de electrodos, ya que una de las especificaciones de diseño del dispositivo propuesto es que no sea invasivo ni molesto.

Para llevar a cabo la validación de los datos adquiridos por la matriz flexible de electrodos de goma EVA se realizaron grabaciones en 5 voluntarios sanos (tabla 4.1), con una duración total de 7 minutos cada grabación.

Tabla 4.1: Información de los voluntarios para la validación de la matriz flexible de electrodos de Goma EVA.

Género	Edad (años)	Peso (kg)
Masculino	26	78
Masculino	28	70
Femenino	24	63
Masculino	47	72
Femenino	23	65



Antes del procesamiento de la señal es importante llevar a cabo un buen filtrado para poder eliminar posibles artefactos de la señal de EEG de oído, ya que esta al ser muy débil (orden de  $\mu\text{V}$ ) tiene mayor capacidad de ser contaminada. Por ello, tras registrar las señales de EEG de oído mediante el sistema OpenBCI, y teniendo en cuenta donde se encuentra la información más relevante dentro del ancho de banda de dicha señal, se procedió a implementar un filtro paso banda para cada uno de los tres canales adquiridos.

En la figura 4.6 se puede apreciar la grabación de los tres canales una vez se le ha aplicado el filtrado expuesto en el párrafo anterior.

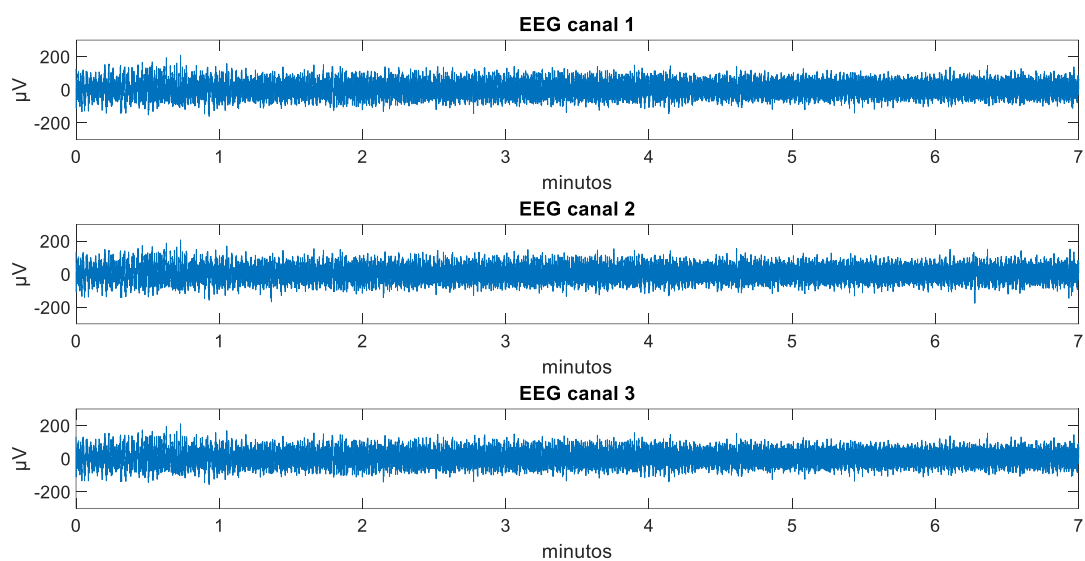


Figura 4.6. Prueba estabilidad señal EEG de oído.

Además, para cada uno de los 3 canales registrados ya filtrados, se procedió a obtener la información de las distintas ondas que componen el EEG de oído. Para ello se implementó un filtro paso banda por cada una de las ondas que la componen: Ondas delta (0-4 Hz), Ondas theta (4-8Hz), Ondas alfa (8-13Hz), Ondas beta (13-30 Hz). De esta forma se pudo comprobar el correcto registro del EEG de oído.

En la figura 4.7 se pueden apreciar las distintas ondas que componen el EEG de oído (ondas delta, ondas theta, ondas Alpha y ondas beta).

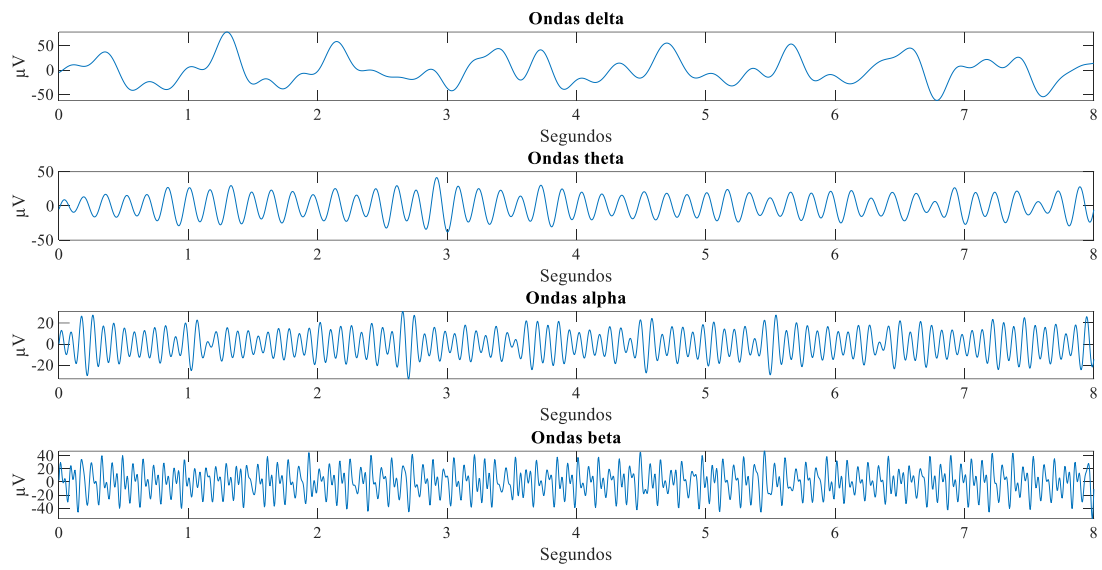


Figura 4.7. Ondas EEG de oído (ondas delta, ondas theta, ondas Alpha y ondas beta).

# **Capítulo 5**

## **SISTEMA DE MONITORIZACIÓN AMBULATORIO**

---

## 5.1 Introducción

En la actualidad, la atención sanitaria a distancia, que hace referencia a aquellas soluciones que utilizan dispositivos ambulatorios para la monitorización continua en pacientes que sufren alguna enfermedad, está teniendo mucho auge. Estas tecnologías tienen la capacidad de poder proporcionar un diagnóstico clínico fiable a través de la recopilación de datos biomédicos sobre la salud de los pacientes durante períodos de tiempo. De esta forma, se pueden reducir los gastos de hospitalización de los pacientes y se puede llevar a cabo el seguimiento de las condiciones de salud en un entorno domiciliario, lejos de los hospitales. Además, permiten obtener un mayor conocimiento sobre el estado fisiológico y las actividades diarias de cada paciente. Los dispositivos de monitorización ambulatoria están haciendo posible un nuevo escenario de atención sanitaria al adquirir y analizar datos para realizar diagnósticos clínicos. Gracias a los últimos avances tecnológicos se han obtenido soluciones fiables que permiten la vigilancia de las poblaciones más vulnerables desde la comodidad de sus domicilios, permitiendo obtener un mayor conocimiento sobre el estado fisiológico y las actividades diarias de cada paciente de una forma más personalizada [124].

Los sistemas ambulatorios portátiles tienen como características primordiales su pequeño tamaño y su comodidad para el paciente, además de su principal objetivo que es el de proporcionar información sobre el estado de salud del usuario mediante las señales biomédicas registradas. A pesar de que se han desarrollado multitud de dispositivos portátiles para la monitorización ambulatoria, existen ciertas limitaciones y desafíos en cuanto al registro de las variables biomédicas en el entorno habitual del paciente. Debido a que dicho entorno no es un entorno controlado como un centro hospitalario y el paciente realiza sus actividades cotidianas moviéndose, se genera ruido en las señales, lo que hace que empeore la calidad de éstas notablemente. Por lo tanto, las señales pueden estar distorsionadas por muchos artefactos que no tienen nada que ver realmente con las señales registradas, dando lugar en ocasiones a falsos diagnósticos [125]. Es por ello, que la eliminación de ruido es un paso necesario para la fiabilidad de los datos que proporcionan los sistemas ambulatorios. Aunque en ocasiones el espectro de ruido

se superpone a la señal estudiada, dificultando en gran medida su correcta eliminación, existen diferentes técnicas de procesamiento de señales como los filtros digitales, los filtros adaptativos, la transformada wavelet, el PCA y el ICA [126], [127], [128], [129].

Existen múltiples dispositivos comerciales que se pueden utilizar de forma ambulatoria para obtener las señales estudiadas. Por un lado, se pueden utilizar pulseras inteligentes o relojes de pulsera, como el AppleWatch® [130], para medir la señal de ECG, que son muy cómodos de llevar para el usuario. Sin embargo, estos dispositivos no realizan una monitorización continua de la señal. Otra solución es el uso de bioparches que se adhieren al pecho del usuario para medir el ECG, por ejemplo, el Zio Patch [131]. Este tipo de dispositivo realiza la medición continua de la señal e incluso la adquisición de otros parámetros. Un ejemplo es el Max-ECG-Monitor [132], que además de la señal de ECG, mide la temperatura corporal del usuario y la actividad motora del mismo. Otro ejemplo de sistemas de medición ambulatoria de la señal de ECG son las bandas pectorales, como el Zephyr BioHarness [133]. Estos dispositivos realizan una medición estable del ECG en actividades ambulatorias incluso en tareas de alta intensidad física y al igual que en el grupo anterior pueden integrar la medición de otras bioseñales.

Por otro lado, para obtener la señal de PPG, existen soluciones en las que el dispositivo también realiza la medición en la muñeca, por ejemplo, el AppleWatch® de nuevo o el Fitbit Charge® [134], que también integra la medición de la actividad electrodérmica. También hay otros dispositivos que miden la señal de PPG en el oído, por ejemplo, el Cosinuss° One [135], que utiliza la señal de PPG para calcular la frecuencia cardiaca, o en los dedos, ya sea mediante una pinza fijada a un dedo como un oxímetro de pulso, por ejemplo, el Nellcor Portable de Medtronic [136], o utilizando un anillo, como el dispositivo OURA [137].

Por último, los dispositivos disponibles para la medición del EEG emplean dos soluciones principales para colocar los electrodos en la cabeza del usuario: un casco, como el Emotiv EPOC FLEX [138], que admite hasta 32 electrodos, o una cinta para la cabeza, como el NeuroSky MindWave [139]. La diadema es menos intrusiva y, por tanto, más cómoda para el usuario. Sin embargo, son más sensibles al movimiento.

Además, últimamente también se está utilizando la medición del EEG en el oído, ya sea internamente por contacto con el canal auditivo o externamente. Esta solución requiere menos electrodos y, por tanto, utiliza una superficie considerablemente menor que el método tradicional. Un ejemplo de este enfoque es el cEEGrid [140], que consiste en una matriz de 10 electrodos fabricada con tecnología de impresión flexible que se coloca alrededor de la oreja.

También hay muchos proyectos de investigación en los que se han desarrollado dispositivos para la medición de estas señales. Por ejemplo, en el trabajo desarrollado por Masihi et al. [141] se presenta un dispositivo para la medición continua de señales de ECG en el que se han integrado dos electrodos secos en el tejido de una camiseta y la información se envía por vía inalámbrica a un smartphone. Otro ejemplo es el trabajo desarrollado por Fiege et al. [142], donde los autores implementaron una detección automática de convulsiones utilizando el tiempo de tránsito del pulso. En [143] Juez desarrolló un sistema portátil con electrodos de EEG en el oído para el seguimiento de las actividades cerebrales para la epilepsia.

Dado que no existen sistemas capaces de medir señales de ECG, PPG y EEG de oído simultáneamente de forma estática y ambulatoria, se propone un novedoso sistema de monitorización formado por diferentes sensores capaces de registrar estas señales y almacenarlas para su posterior procesamiento y análisis en una tarjeta microSD. A continuación, se describen las características del dispositivo propuesto, así como su diseño e implementación. Posteriormente, se mostrarán las técnicas de procesamiento que se han llevado a cabo para mejorar las señales y los algoritmos utilizados para calcular los parámetros HRV y PTT de forma robusta tanto en un entorno estático como ambulatorio. Finalmente, se mostrarán los resultados obtenidos, y se discutirá la calidad de las señales registradas y la variabilidad de los parámetros calculados estáticamente y se compararán con los resultados obtenidos en entornos ambulatorios.

## 5.2 Materiales y métodos

El sistema de monitorización de crisis epilépticas se ha diseñado finalmente mediante la combinación de una placa OpenBCI (EEG) y el módulo MAX86150 (ECG y PPG). Se ha procedido a eliminar el sensor BMP280, ya que aporta la misma información que el sensor de PPG y de esta forma simplifica el sistema y ocupa menos espacio en el entorno del paciente a la hora de proceder al registro de las variables biomédicas seleccionadas (ECG, PPG, EEG). Además, con el objetivo de que sea más cómodo y no interfiera en las actividades cotidianas de las personas que vayan a ser monitorizadas, a la hora de obtener la señal de PPG se adquirirá con la muñeca en vez de con la yema del dedo índice.

Dado que el microcontrolador PIC32 que lleva incorporado la placa OpenBCI se comunica mediante el protocolo SPI y el integrado MAX86150 solo se puede comunicar mediante el protocolo I2C, no se pueden comunicar de forma directa. Por lo que se optó por llevar a cabo la comunicación entre ambos por medio de un microcontrolador Atmega328p. De tal forma que el microcontrolador Atmega328p actúa como maestro y se comunica mediante el protocolo I2C con el módulo MAX86150 y a su vez el microcontrolador Atmega328p actúa como esclavo (enviando la información leída por el módulo MAX86150 al PIC32) y se comunica mediante el protocolo SPI con el microcontrolador PIC32 de la placa de OpenBCI siendo este último maestro. De esta forma, programando adecuadamente dichos microcontroladores existe una sincronización entre ambos módulos que hace que se pueda almacenar la información leída por los sensores en la tarjeta microSD de la placa OpenBCI para su posterior análisis. La frecuencia de muestreo de las señales biomédicas que se están monitorizando (EEG, ECG, PPG) está fijada en 250 Hz. Cabe destacar que se ha añadido un botón (external trigger) que está conectado a una de las entradas digitales del PIC32 de tal forma que cuando dicho botón es pulsado es capaz de registrar y almacenar en la tarjeta microSD eventos externos tales como crisis, cambio de actividades que pueden desencadenar una crisis, etc. De esta forma es más fácil diferenciar y separar los períodos de tiempo de los pacientes y relacionar las variables biomédicas almacenadas con las actividades que realiza el paciente. En la figura 5.1 se puede observar el esquema del funcionamiento y

comunicación del sistema de monitorización diseñado.

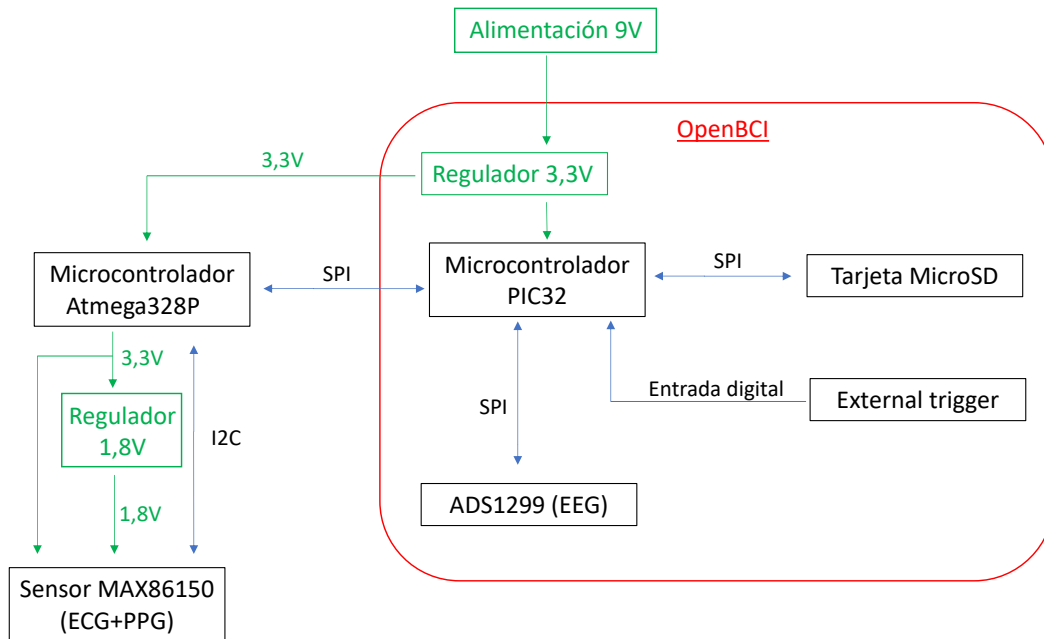


Figura 5.1: Esquema del sistema de monitorización ambulatorio.

Respecto a la alimentación del sistema, se lleva a cabo mediante una pila de 9V conectada a la placa OpenBCI por medio de un interruptor para poder encender y apagar el sistema. La placa OpenBCI lleva incorporada un regulador de 3,3V que alimenta a su microcontrolador PIC32 y a sus respectivos integrados y módulos. A través del citado regulador se alimenta también al microcontrolador Atmega328P, el cual a su vez alimenta al integrado MAX86150 y a otro regulador de 1,8 V que se utiliza también para alimentar al integrado MAX86150 (ya que necesita 2 niveles de alimentación para poder obtener ECG y PPG de forma simultánea).

Para alimentar a 1,8 V al integrado MAX86150, se diseñó una pequeña placa de circuito impreso, la cual llevaba implementada un regulador de tensión de 1,8V y unas resistencias de pull-up para llevar a cabo la comunicación mediante I2C de forma adecuada entre el integrado MAX86150 y el microcontrolador Atmega328p.

El microcontrolador PIC32 almacena los datos en formato hexadecimal en la tarjeta microSD por bloques, es decir, a medida que recibe el microcontrolador los datos de los sensores, y cuando un bloque está completo (512 bytes) se escriben dichos datos en el archivo de la tarjeta microSD. De esta manera se lleva a cabo una



escritura eficiente de los datos, evitando de este modo interrupciones, retrasos y pérdidas de los datos adquiridos.

Con el fin de que quedase todo el sistema compacto y fuera portátil, se ha diseñado una carcasa de color negra que alberga parte de la electrónica anteriormente citada. De tal forma que la placa OpenBCI está fijada a la carcasa mediante tornillos y justo debajo de la placa se encuentra la alimentación del sistema (pila de 9V) y el microcontrolador Atmega328p. En la parte inferior de la carcasa se han colocado dos tiras de velcro con el objetivo de poder ser colocado en una cinta alrededor de la cintura de la persona usuaria. Como se puede observar en la figura 5.2 del microcontrolador Atmega328p (interior de la carcasa negra) sale un cable negro encargado de comunicarse con el módulo MAX86150 (carcasa blanca).

Con el objetivo de mejorar la comodidad a la hora de proceder al registro de la señal de PPG en la muñeca se ha forrado la parte superior de la carcasa que alberga el módulo MAX86150. Dicho forro es de goma EVA (etilvinilacetato) y ha sido fabricado mediante una cortadora láser, dejando con gran precisión el hueco del sensor de PPG para poder adquirir dicha señal.



Figura 5.2: Carcasas del sistema de monitorización.

Para gestionar el tiempo de grabación del sistema de monitorización y poder observar las señales registradas se utiliza una Tablet que se comunica con el sistema de monitorización solamente mediante un dongle de bluetooth conectado al puerto USB. En la Tablet se utiliza una interfaz gráfica para interactuar con el sistema de monitorización diseñado (comenzar, parar, reanudar la grabación, visualizar las señales registradas, etc). No obstante, para llevar a cabo registros de forma ambulatoria solo es necesario seleccionar el tiempo que se desea monitorizar (que puede variar desde un mínimo de 5 minutos hasta un máximo de 24 horas) y comenzar la grabación. A continuación, la persona usuaria puede alejarse de la tablet o incluso apagarla y transcurrido el tiempo seleccionado de grabación, los datos estarán almacenados en la tarjeta microSD.

Para desarrollar la interfaz gráfica se ha utilizado la propia interfaz gráfica de usuario (GUI) que ofrece OpenBCI, diseñada en Processing, que es un lenguaje de programación y entorno de desarrollo integrado de código abierto basado en Java. Al ser de código abierto ha podido ser modificada y adaptada según las necesidades que planteaba el sistema de monitorización ambulatorio. En la figura 5.3 se puede visualizar el sistema completo de monitorización, incluyendo la tablet.

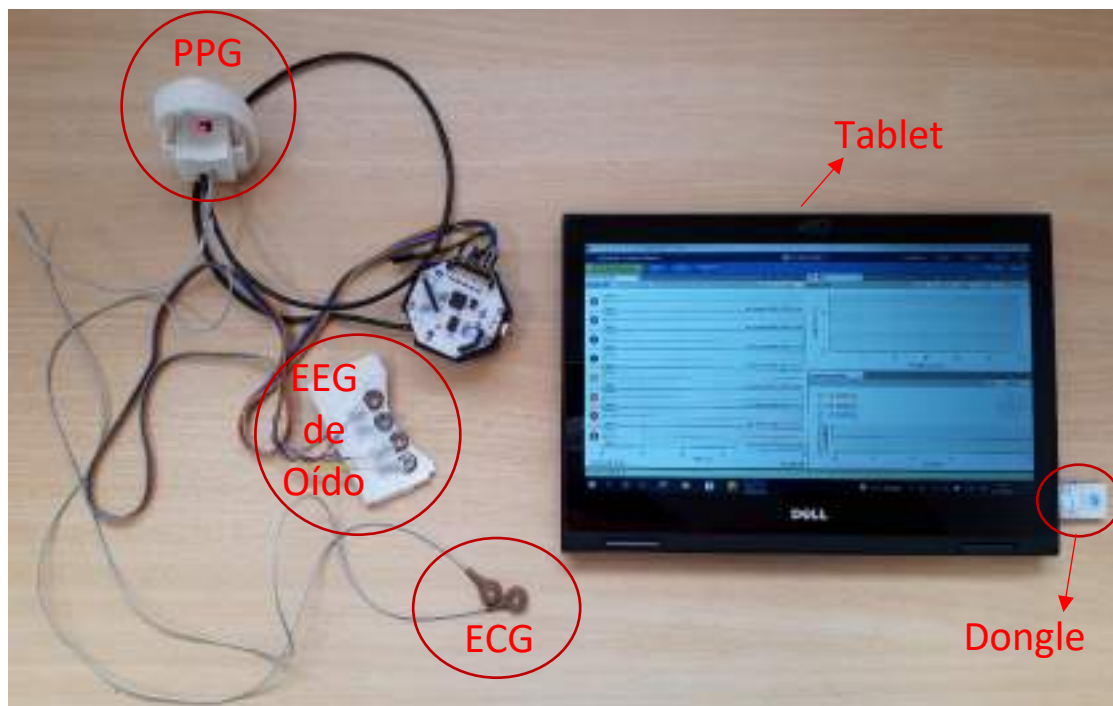


Figura 5.3: Sistema de monitorización ambulatorio con la tablet.

En cuanto a la disposición final del sistema de monitorización en la persona usuaria, como ya se ha comentado anteriormente, el sensor de PPG va fijado a la muñeca mediante una pulsera de velcro, los dos electrodos de ECG son colocados a ambos lados del pecho y la matriz de EEG de oído va fijada detrás de la oreja por medio de turbantes. La carcasa que alberga la electrónica va fijada mediante velcro a una cinta a la altura de la cintura. En la figura 5.4 se puede apreciar la disposición final del sistema de monitorización en un usuario.



a)

b)



c)

Figura 5.4: Disposición del sistema de monitorización ambulatorio en un usuario.

## 5.3 Validación estática del sistema

Para validar los datos adquiridos por el sistema de monitorización, se realizaron pruebas con 5 voluntarios sanos (Tabla 5.1). Para la evaluación, los datos se registraron de forma estática, con los voluntarios sentados y sin realizar ningún movimiento. Por lo tanto, la relación ruido-señal es la más baja posible. El procedimiento experimental tuvo una duración de 20 minutos, y fue diseñado en base al asesoramiento de un especialista en neurología. Las actividades involucradas fueron:

1. Ojos cerrados (15 minutos).
2. Abrir y cerrar los ojos (1 min).
3. Hiperventilación, 15-20 respiraciones/min (3 min).
4. Estimulación lumínica con los ojos abiertos, parpadeando a 2,5 Hz (1 min).

Para validar y comparar con otros sistemas las señales registradas por el dispositivo propuesto, se utilizaron dos dispositivos comerciales en paralelo durante la experimentación. En primer lugar, se utilizó el Zephyr BioHarness [144], [145] para adquirir la señal de ECG y obtener los valores HRV proporcionados por el dispositivo al final del experimento. En segundo lugar, se utilizó la plataforma e-Health [102] para adquirir la señal de ECG y PPG.

Tabla 5.1: Información de los voluntarios para la validación estática del sistema de monitorización ambulatorio.

Género	Edad (años)	Peso (kg)
Masculino	26	78
Masculino	28	70
Femenino	24	63
Masculino	47	80
Femenino	23	65

Una vez realizadas las grabaciones, los datos almacenados en la tarjeta microSD en formato hexadecimal en un archivo de texto se convirtieron en valores decimales con signo y se analizaron mediante el software Matlab. Para mejorar la calidad de las señales y eliminar el posible ruido, se filtraron las señales. En el caso de la señal de ECG, se aplicó un filtro de paso banda de 0,4 Hz a 20 Hz con el consiguiente suavizado. La figura 5.5a muestra la señal de ECG sin procesar en rojo y la señal filtrada en azul. Como se observa, la señal obtenida carece de ruido y tiene una mayor calidad. En cuanto a la señal de PPG, se utilizó un filtro de paso banda de 0,4 Hz a 3 Hz. La figura 5.5b muestra la señal PPG sin procesar en rojo y la señal filtrada en azul. Como puede observarse, la señal obtenida es más suave y se han eliminado los pequeños picos no deseados de la señal bruta.

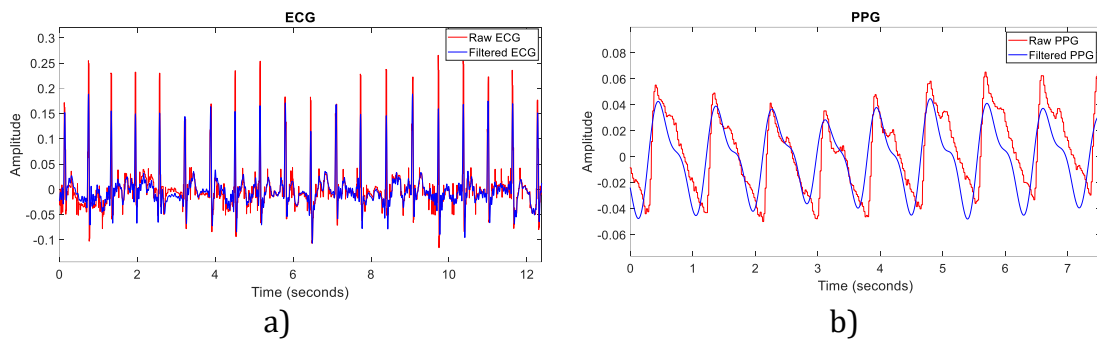


Figura 5.5. (a) Señal de ECG sin procesar en rojo y la señal filtrada en azul; (b) Señal de PPG sin procesar en rojo y la señal filtrada en azul.

A partir de las señales del electroencefalograma del oído se pueden obtener cambios en la actividad cerebral de forma precisa, detectando diferentes niveles de estrés, sueño o concentración. Estas señales pueden desglosarse en cuatro componentes de frecuencia asociados a los niveles mentales [146], [147]:

- Ondas delta (< 4 Hz): son las de mayor amplitud de onda y están relacionadas con el sueño profundo.
- Ondas Theta (4-8 Hz): están relacionadas con las tareas cognitivas internas, las capacidades imaginativas, la reflexión y el sueño.
- Ondas alfa (8-13 Hz): predominan cuando el Sistema Nervioso Central está en reposo, relajado pero despierto y atento.

- Ondas beta (13-30 Hz): están asociadas a las tareas cognitivas externas y a las actividades relacionadas con la concentración, como la resolución de un problema matemático.

Para cada una de las 3 señales de EEG auricular obtenidas, primero se utilizó un filtro de muesca a 50 Hz (para eliminar cualquier interferencia eléctrica), y después se filtró la señal con paso de banda de 0,5 Hz a 80 Hz. A continuación, las señales de EEG de oído se filtraron de nuevo con paso de banda en una segunda etapa para obtener información específica sobre las diferentes ondas que las componen: ondas Delta, Theta, Alfa y Beta. La figura 5.6a muestra los tres canales de la señal de EEG del oído, ya filtrados en la primera etapa, mientras que la figura 5.6b muestra las diferentes ondas que componen un canal de la señal de EEG del oído, filtradas en la segunda etapa.

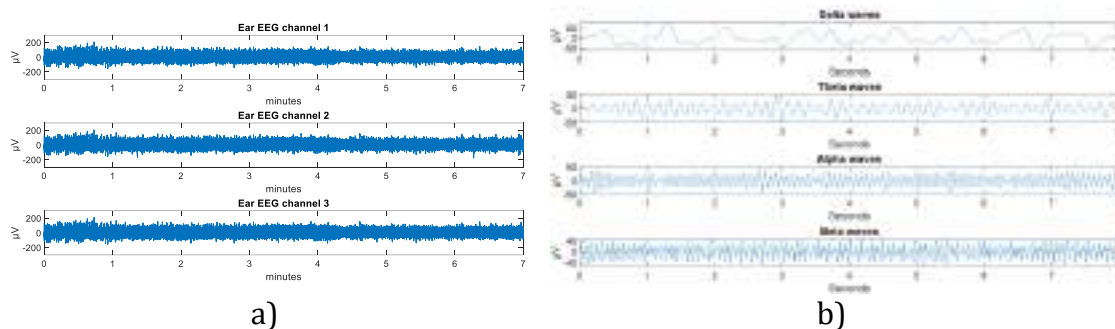


Figura 5.6. (a) Cada uno de los canales filtrados de la señal EEG del oído; (b) Diferentes ondas que componen un canal de la señal EEG del oído.

Una vez filtradas las señales, se obtuvo la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y el tiempo de tránsito del pulso (PTT) a partir de las señales de ECG y PPG. Como se muestra en la figura 5.7, el parámetro HRV se obtiene a partir de la señal de ECG calculando el tiempo entre los picos R. Para calcular el parámetro PTT, es necesario medir el tiempo entre el pico R de la señal de ECG y el siguiente pico de la señal de PPG. Para determinar cuándo se alcanzan estos valores máximos, se calculan las derivadas de ambas señales y, cuando alcanzan un determinado umbral preestablecido, se detecta un pico. Esto puede realizarse porque tanto el pico R de la señal de ECG como el valor máximo de la señal de PPG se alcanzan con una pendiente pronunciada debido a la fase sistólica del ciclo cardíaco [148]. La figura 5.7 muestra la señal de ECG filtrada (en azul) y la señal de PPG filtrada (en rojo) y la

definición de los parámetros de HRV y PTT. Ambos se suelen calcular en milisegundos.

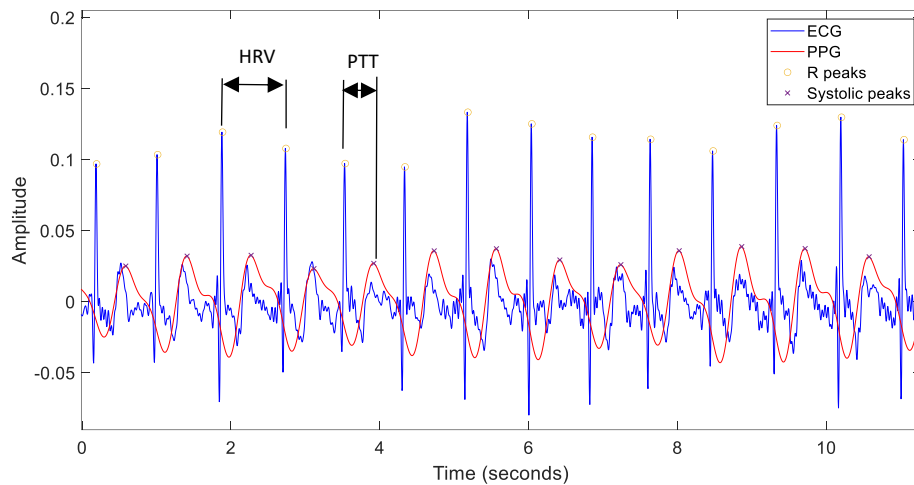


Figura 5.7. Señal de ECG filtrada (en azul) y señal de PPG filtrada (en rojo) durante 10 segundos. El parámetro HRV se obtiene a partir de la señal de ECG calculando el tiempo entre los picos R. Para calcular el parámetro PTT, es necesario medir el tiempo entre el pico R de la señal de ECG y el siguiente pico de la señal de PPG.

### 5.3.1 Resultados

En la figura 5.8 se muestra una comparación entre las señales obtenidas con el dispositivo propuesto y las del Zephyr BioHarness y la placa e-Health. Por un lado, la figura 5.8a muestra en azul la señal de ECG obtenida con Zephyr BioHarness (electrodos secos), en negro la señal de ECG obtenida con e-Health (electrodos húmedos), y en rojo la señal obtenida con el dispositivo desarrollado. Como resultado, se puede observar que la calidad de las señales obtenidas es muy similar. El coeficiente de correlación cruzada de la señal obtenida con Zephyr BioHarness y la señal obtenida con el dispositivo propuesto es de 0,70. Aunque no existe una correlación perfecta entre ambas señales, se puede observar que los picos sistólicos coinciden y son fácilmente detectables. Por otro lado, el coeficiente de correlación cruzada de la señal de ECG obtenida con e-Health y la señal obtenida con nuestro dispositivo es de 0,92, mostrando una correlación significativa.

Por otro lado, la figura 5.8b muestra en azul la señal de PPG obtenida con el pulsioxímetro de e-Health y en rojo la señal obtenida con el dispositivo propuesto.



Esta comparación da como resultado una alta similitud de ambas señales. El coeficiente de correlación cruzada de las dos señales es  $\sim 0,96$ , lo que significa una alta correlación. Es interesante destacar que la señal del dispositivo propuesto también es adecuada para registrar los picos sistólicos e incluso las muescas dicroticas [149].

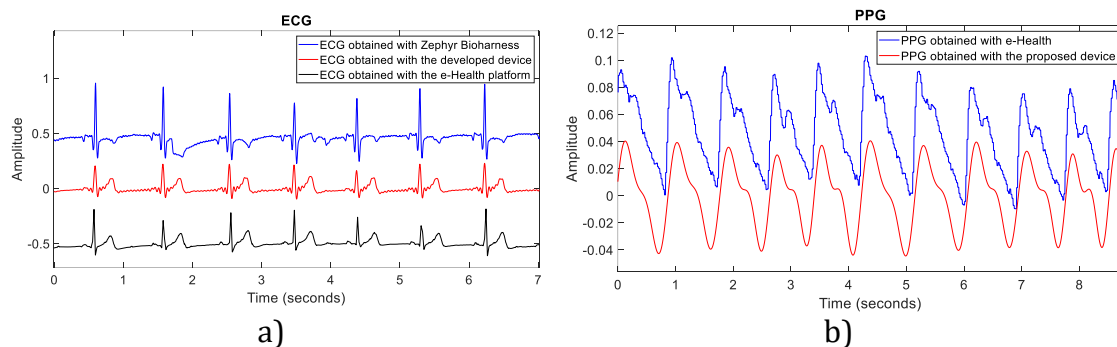


Figura 5.8. (a) Señal de ECG obtenida con Zephyr BioHarness en azul, con e-Health en oscuro y ECG con el dispositivo propuesto en rojo; (b) Señal de PPG obtenida con el pulsioxímetro e-Health en azul y con el dispositivo propuesto en rojo.

En cuanto a la evaluación de los valores de los parámetros HRV obtenidos con el dispositivo desarrollado, se comparan con los valores proporcionados por el Zephyr BioHarness en la figura 5.9. Como resultado, el sistema propuesto obtiene una gran precisión. La figura 5.9a muestra la variación de los valores de los parámetros de la HRV a lo largo de la experimentación estática, y la figura 5.9b muestra la misma variación de los valores HRV registrados con el Zephyr BioHarness. El valor del error medio porcentual absoluto (MAPE) es de aproximadamente el 7%. Según [150], un MAPE de  $<10\%$  se considera fiable.

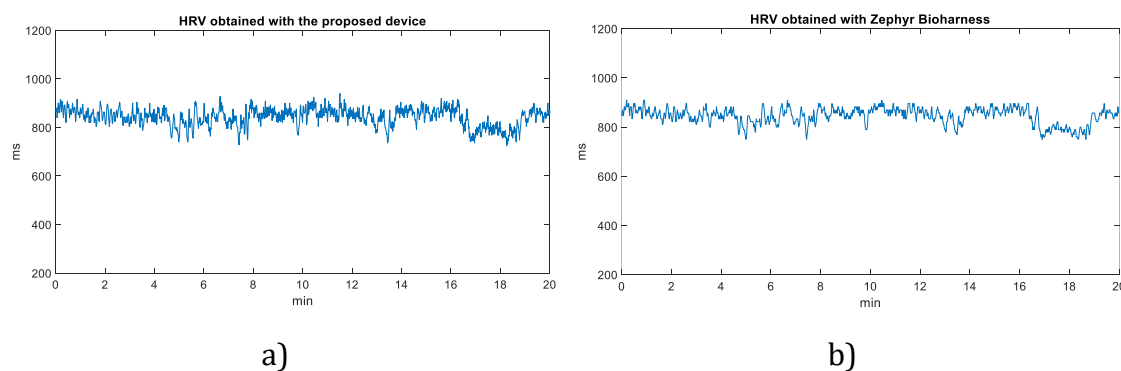


Figura 5.9. (a) Variación de los valores de los parámetros HRV obtenidos con el dispositivo propuesto; (b) Variación de los valores de los parámetros HRV obtenidos con el Zephyr BioHarness.



La precisión de los valores de PTT viene determinada por la calidad de las señales de ECG y PPG adquiridas (que han sido previamente validadas y comparadas con otros sistemas comerciales) y su correcta sincronización. Con respecto a esto último, se comprobó la correcta sincronización mediante la adquisición de ECG y PPG utilizando la placa e-Health y calculando después los valores de PTT. Como resultado, se puede observar que la variación de estos valores es muy similar. La figura 5.10a muestra la variación de los valores de PTT a lo largo de la experimentación estática con el dispositivo propuesto, y la figura 5.10b muestra los valores registrados con la placa e-Health. El valor del error porcentual medio absoluto (MAPE) es de aproximadamente el 8%.

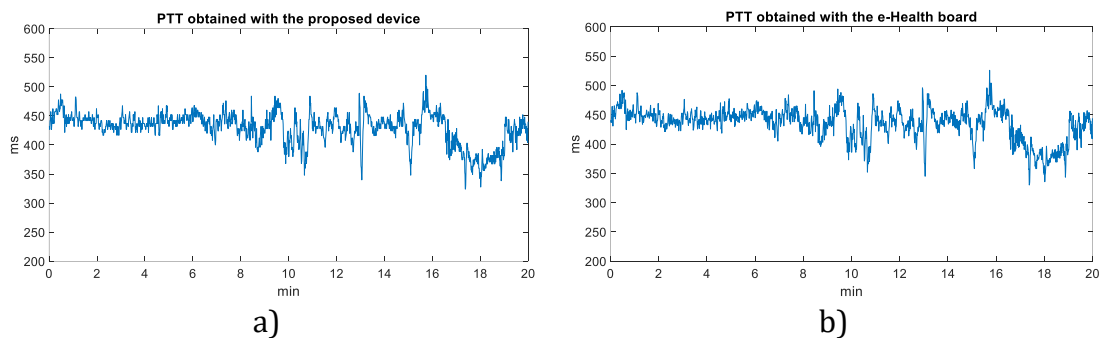


Figura 5.10. (a) Variación de los valores de los parámetros del PTT obtenidos con el dispositivo desarrollado; (b) Variación de los valores de los parámetros del PTT obtenidos con la placa e-Health.

## 5.4 Validación ambulatoria del sistema

Una vez realizada la validación estática del sistema de monitorización y comprobada la correcta adquisición de las señales objeto de estudio, se realizó la validación ambulatoria del sistema. El objetivo de esta validación fue evaluar la correcta eliminación de posibles artefactos (movimientos) que pudieran interferir en la correcta adquisición de las señales involucradas (ECG, PPG y EEG de oído). Para ello, se realizaron grabaciones con 10 voluntarios sanos (Tabla 5.2). La duración total de la experimentación ambulatoria se fijó en 30 minutos, divididos en las siguientes tareas cotidianas:

1. Merendar (3 min): El usuario toma algún alimento mientras está sentado en la silla. Durante esta actividad, debido a la masticación, es probable que se produzcan artefactos en la señal de EEG del oído.

2. Cepillarse los dientes (3 min): El usuario está de pie mientras se cepilla los dientes. Debido a los movimientos de la mano, pueden aparecer artefactos en la señal de ECG y PPG.

3. Peinarse el pelo (3 min): El usuario está de pie y se está peinando. De nuevo, los movimientos de la mano pueden provocar artefactos en la señal de ECG y PPG.

4. Paseo al aire libre con actividad de concentración (7 min): El usuario da un paseo al aire libre durante el día. Al mismo tiempo, el usuario tiene que memorizar secuencias de números contadas por otra persona mientras camina. El movimiento al caminar podría producir artefactos en todas las señales. Además, podría aumentar el ritmo cardíaco del usuario.

5. Leer un libro en silencio (3 minutos): El usuario está sentado y lee un libro en un ambiente silencioso. Esta actividad pretende mantener al usuario relajado y que las señales se registren libres de artefactos.

6. Caminar con energía (8 min): El usuario vuelve a dar un paseo, pero esta vez más rápido. Esta circunstancia puede aumentar tanto los artefactos de la señal debidos al movimiento como la frecuencia cardíaca.

7. Hacer un sudoku (3 min): El usuario está sentado haciendo un sudoku. El objetivo de esta actividad es mantener al usuario concentrado y que se registre una frecuencia cardíaca más baja. Además, al realizar una tarea de concentración relacionada con un problema matemático, se debe poder observar cómo predominan las ondas beta en la señal del EEG del oído.

Tabla 5.2: Información de los voluntarios para la validación dinámica del sistema de monitorización ambulatoria.

Género	Edad (años)	Peso (kg)
Masculino	24	90
Masculino	26	78
Femenino	25	65
Masculino	41	72
Femenino	23	65
Masculino	24	78
Masculino	47	80
Femenino	23	56
Femenino	24	63
Masculino	29	65

Dado que las señales se adquieren en un entorno ambulatorio en el que hay una serie de eventos y circunstancias que pueden aumentar potencialmente la relación entre el ruido y la señal, se requieren métodos de procesamiento de señales más sofisticados. A continuación, se describe el procesamiento realizado para mejorar la calidad de cada una de las señales estudiadas (ECG, PPG y EEG auricular).

Para mejorar la calidad de la señal de ECG sin procesar registrada en los escenarios ambulatorios, se implementó un filtro de paso de banda de 0,4 a 80 Hz. A continuación, se implementó un filtro notch IIR (Infinite Impulse Response) para eliminar el ruido asociado a la corriente de alteración (50 Hz). Posteriormente, se utilizó la caja de herramientas Wavelet de Matlab [151] para realizar una descomposición wavelet de 10 niveles de la señal utilizando la wavelet de Daubechies de orden 6 y luego restándola de la señal original. Por último, se realizó un suavizado de la señal. En cuanto a la señal de PPG, se aplicó un filtro de paso de banda de 1 a 2 Hz seguido de un filtro de mediana móvil de orden 15. De este modo, se eliminan los pequeños picos causados por los artefactos de movimiento y es

posible calcular con precisión los picos sistólicos en la señal de PPG. Para eliminar los artefactos en las señales de EEG del oído, se implementó primero un filtro de paso de banda de 0,5 a 40 Hz, y se restó la tendencia de las señales para eliminar posibles desviaciones. A continuación, se aplicó el método ICA mejorado por ondas (wICA) presentado en [152]. Este algoritmo se basa en el análisis de componentes independientes (ICA) y hace uso de la umbralización wavelet. En concreto, el algoritmo sigue los siguientes pasos:

1. Aplicar una descomposición ICA convencional al EEG crudo, obteniendo así la matriz de mezcla  $M$  y  $N$  componentes independientes  $\{s_1(t), s_2(t), \dots, s_N(t)\}$ .
2. Transformar los componentes en Wavelet obteniendo sus representaciones  $\{W(j, k)\}$  si .
3. Umbralizar los coeficientes de la wavelet, es decir, establecer  $W(j, k) = 0$  para aquellos que sean superiores al umbral,  $|W(j, k)| > K$ .
4. Transformación wavelet inversa de los coeficientes umbralizados  $W(j, k)$  recomponiendo así los componentes consistentes en fuentes del origen neural únicamente  $\{n_i(t)\}$ .
5. Componer el EEG corregido por wICA:  $X(t) = M \cdot [n_1(t), n_2(t), \dots, n_N(t)]^T$ .

Una vez obtenidas las señales de EEG procesadas, se segmentaron en ventanas de tiempo de 20 segundos con un solapamiento del 50% con el fin de extraer algunos parámetros para cada ventana de cada señal. Para cada ventana, se calcularon los siguientes parámetros: características estadísticas (media, desviación estándar, varianza, asimetría y curtosis), entropía y la densidad del espectro de potencia (PSD) (obtenida mediante pburg [153] en Matlab). Además, los tres canales de EEG del oído se filtraron de nuevo con paso de banda en una segunda etapa para obtener información sobre las diferentes ondas que componen la señal (ondas Delta, Theta, Alfa y Beta).

Debido a los artefactos que se originan en el entorno ambulatorio, es posible que a veces el ruido sea tan notable que interfiera con la integridad de las señales estudiadas. En este caso, es probable que se detecten falsos picos, como picos R espurios en la señal de ECG o picos sistólicos en la señal de PPG [154]. Por lo tanto,

es necesario implementar un algoritmo robusto que permita discernir cuándo se ha detectado un pico falso. En [155] se presentó un algoritmo basado en un umbral variable en el tiempo y un novedoso esquema de clasificación capaz de detectar latidos anormales con alta precisión. Sin embargo, hasta donde sabemos, no existen algoritmos que sean capaces de detectar y corregir simultáneamente valores erróneos de los parámetros HRV y PTT.

El algoritmo propuesto para el cálculo del parámetro HRV consiste en computar los máximos de la señal de ECG mediante el cálculo de la derivada de esta señal (como se muestra en la validación estática). A continuación, se calcula el nuevo valor de cada parámetro y se comprueba si su valor es adecuado. Para ello, el algoritmo comprueba que el nuevo valor presenta una variación de un máximo de  $\pm 25\%$  con respecto al valor anterior para el mismo parámetro. Si no se cumple esta condición, se mantiene el valor del parámetro HRV anterior.

En cuanto al cálculo del parámetro PTT, el algoritmo consiste en obtener los máximos de las señales ECG y PPG calculando la derivada de estas señales para calcular un nuevo valor de PTT. Al detectar los máximos de ambas señales, es muy probable que no coincidan debido a la existencia de falsos picos o no detectados. Si el valor de este nuevo parámetro es mayor de 700 milisegundos o menor de 200 milisegundos (valores fuera del rango normal en pacientes sanos), significa que se ha pasado por alto un pico o se ha detectado un pico falso. En este caso, se realiza un reajuste local del pico del ECG/PPG y se recalcula el parámetro PTT. A continuación, el algoritmo verifica que el nuevo parámetro tenga una variación máxima de  $\pm 25\%$  con respecto a su valor anterior, como antes. De nuevo, si no se cumple esta condición, se mantiene el valor del parámetro PTT anterior. Cabe señalar que estas variaciones porcentuales máximas pueden personalizarse y ajustarse después de la calibración.

La figura 5.11 muestra el algoritmo de cálculo de los parámetros HRV y PTT en condiciones ambulatorias. También se muestra un recuadro con las señales de ECG y PPG, y se puede observar un ejemplo en el que no se detecta un pico sistólico en la señal de PPG y, por lo tanto, es necesario un reajuste local de los picos de ECG y PPG. Además, también se muestra el código dedicado a comprobar que el nuevo

parámetro PTT tiene una variación máxima de  $\pm 25\%$  con respecto a su valor anterior.

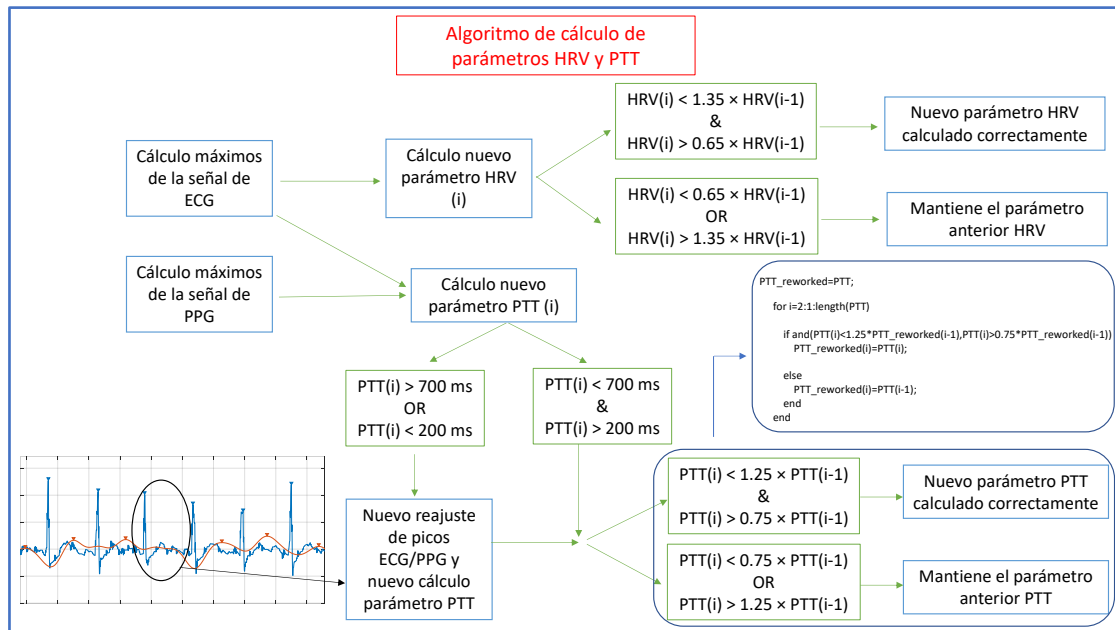


Figura 5.11: Disposición del sistema de monitorización ambulatorio en un usuario.

### 5.4.1 Resultados

La parte superior de la figura 5.12a muestra la señal de ECG adquirida en bruto, que está contaminada por un artefacto de movimiento causado mientras el sujeto se peinaba (tarea 3). En la parte inferior, se puede ver la eliminación correcta del artefacto. Además, en la parte superior de la figura 5.12b, se representa la señal de ECG contaminada por varios artefactos de movimiento causados por los movimientos del cuerpo durante la tarea seis. La parte inferior muestra la eliminación correcta de estos artefactos y la detección adecuada de los picos R. Estos gráficos muestran cómo se eliminan los artefactos mediante las técnicas de filtrado descritas en la sección anterior, y cómo es posible obtener la ubicación exacta de los picos R en la señal de ECG.

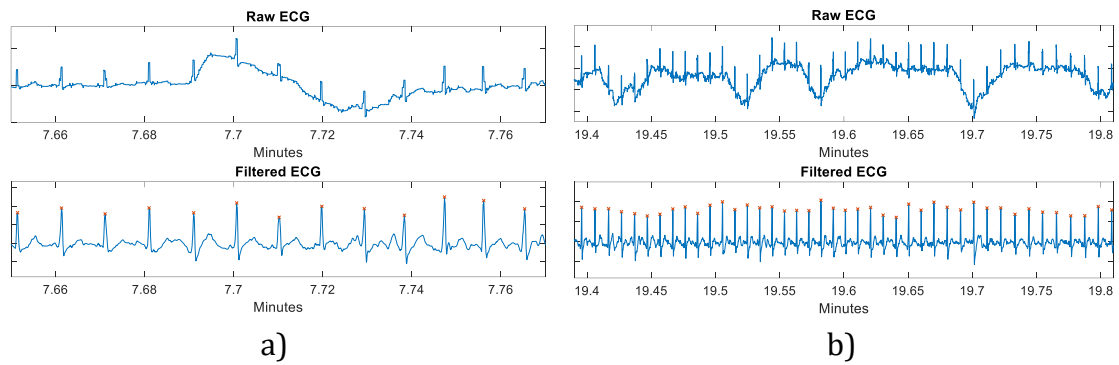


Figura 5.12. (a) Eliminación de un artefacto de movimiento mientras el sujeto se peina. (b) Eliminación de artefactos de movimiento mientras el sujeto camina rápido

La figura 5.13a muestra un artefacto de movimiento en la señal PPG bruta debido al movimiento de la muñeca mientras el usuario se cepillaba los dientes durante el cuarto minuto (*tarea 2*), mientras que la figura 5.13b muestra el resultado de aplicar las técnicas de procesamiento de señales a la señal bruta. Se puede observar que, aunque la señal pierde las muescas dicróticas, se puede obtener la localización de los picos sistólicos y, por tanto, calcular los parámetros de frecuencia cardíaca y PTT.

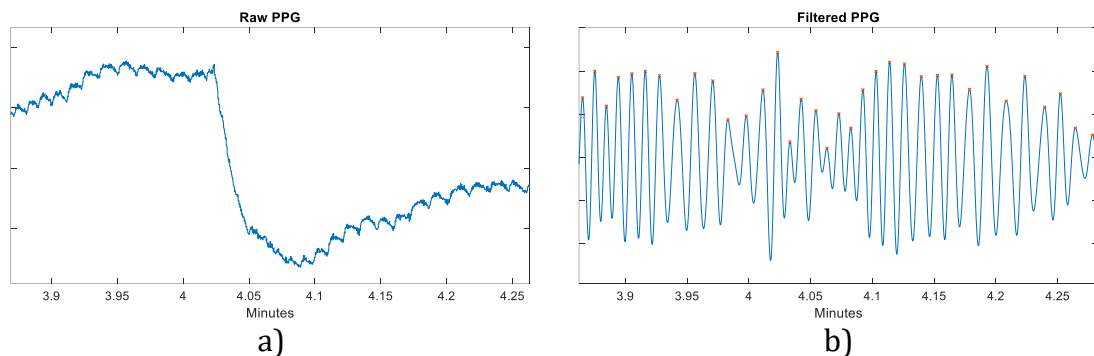


Figura 5.13. (a) Señal PPG en bruto durante el cepillado de dientes en el cuarto minuto. (b) Señal PPG filtrada durante el cepillado de dientes en el cuarto minuto. También se puede observar la correcta detección de los picos marcados.

La figura 5.14a muestra la grabación en bruto de los tres canales de EEG de oído. En ella se puede observar que existe una deriva en la medición, así como diferentes artefactos a lo largo de los 30 minutos de experimentación en el entorno ambulatorio. La figura 5.14b muestra el resultado (libre de artefactos) de aplicar las diferentes técnicas de procesamiento (incluyendo el método wICA) a las señales mostradas en la figura 5.14a.

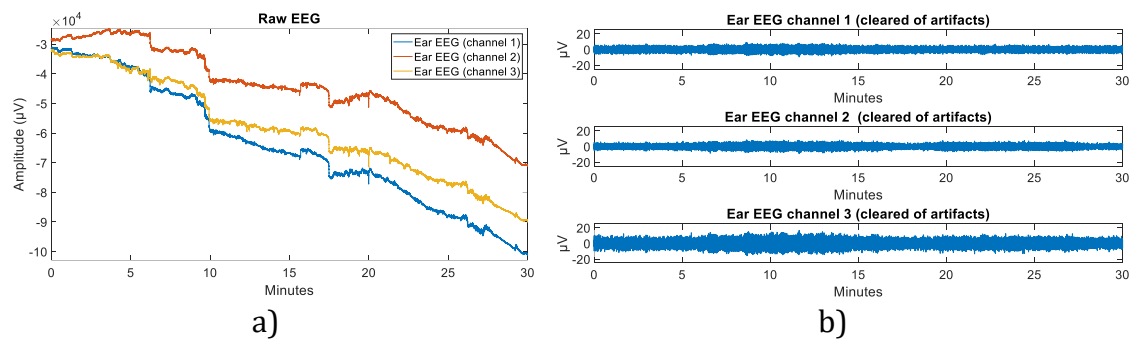


Figura 5.14. (a) Señales de EEG del oído sin procesar; (b) Señales de EEG del oído sin artefactos.

Siguiendo con el procesamiento de estas señales, la figura 5.15a muestra la estimación de la densidad espectral de potencia de los tres canales de EEG de oído de una ventana de 20 segundos en torno al minuto 10. Este gráfico muestra un aumento de potencia en la banda beta porque, en ese momento, el usuario ya estaba realizando el paseo al aire libre con actividad de concentración (tarea 4). Además, en la figura 5.15b, se puede observar la estimación de la densidad espectral de potencia de los tres canales del EEG de oído de una ventana de 20 segundos alrededor del minuto 28. Dado que, en este momento del experimento, el usuario estaba haciendo un sudoku (actividad de concentración, tarea 7), se observa de nuevo un aumento de potencia en la banda beta. También se observa una fuerte caída de potencia en ambas figuras a partir de los 40 Hz debido al filtro pasa-banda hasta esta frecuencia.

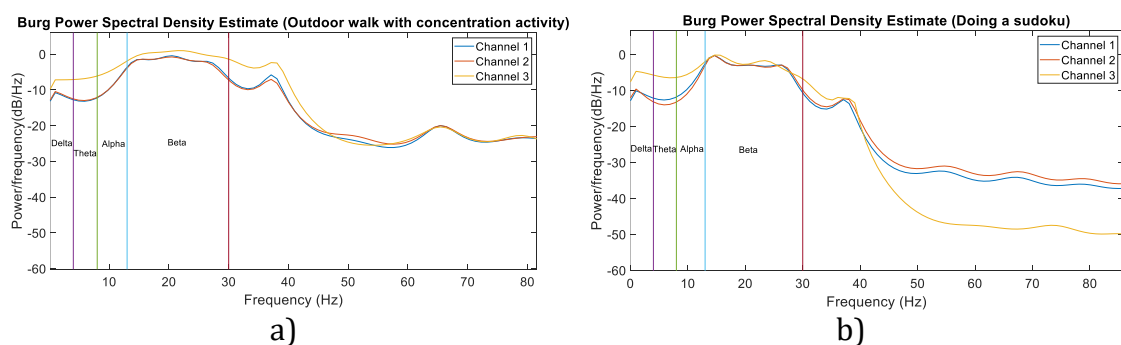


Figura 5.15. (a) Estimación de la densidad de potencia espectral de Burg de los tres canales de EEG de oído de una ventana de tiempo en torno al minuto 10 (paseo al aire libre con actividad de concentración); (b) Estimación de la densidad de potencia espectral de Burg de los tres canales de EEG de oído de una ventana de tiempo en torno al minuto 28 (haciendo sudoku).



La figura 5.16a muestra la variación en milisegundos de los parámetros HRV y PTT en la validación estática a lo largo de los 20 minutos del experimento. Se puede observar cómo la hiperventilación (16-19 min) produce una disminución de los valores de los parámetros HRV y PTT. Este fenómeno se observó en los cinco casos estudiados debido a que la hiperventilación provoca un aumento de la potencia y de la frecuencia cardíaca [156].

En cuanto a la validación ambulatoria, la figura 5.16b muestra la variación en milisegundos de los parámetros HRV y PTT que se calculan utilizando el algoritmo robusto que se espera que discrimine los picos perdidos o falsos. Se puede observar cómo, desde el minuto 9 al 16, el valor del parámetro HRV disminuye (la frecuencia cardíaca aumenta) porque el usuario comienza a caminar. A continuación, cuando se lee en silencio (de los minutos 16 a 19) el valor HRV aumenta y cuando el usuario comienza a caminar de nuevo, esta vez más rápidamente (19-27 min), estos valores vuelven a disminuir. Por último, cuando se realiza la actividad del sudoku y el usuario vuelve a estar sentado, los valores HRV comienzan a aumentar. En cuanto a los valores del parámetro PTT, como era de esperar, no hay grandes variaciones durante todo el experimento.

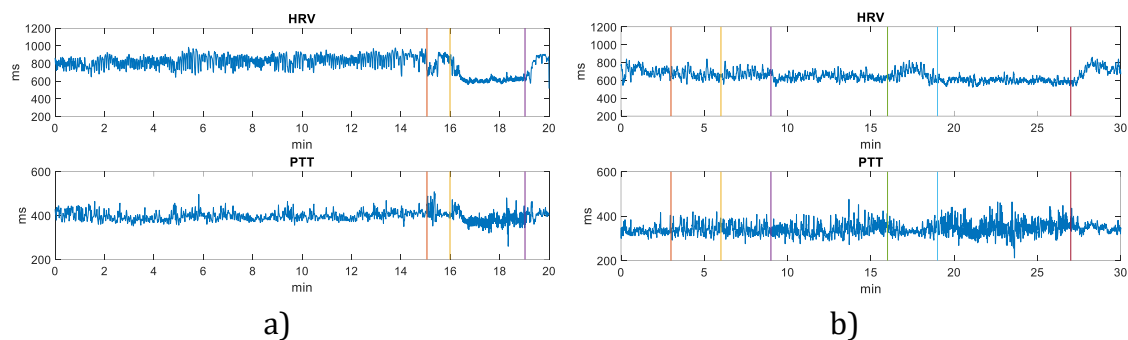


Figura 5.16. (a) Variación en milisegundos de los parámetros HRV y PTT en la validación estática. (b) Variación en milisegundos de los parámetros HRV y PTT en la validación ambulatoria. Las líneas verticales coloreadas separan los períodos de las diferentes actividades desarrolladas durante la experimentación.

## 5.5 Discusión

En esta sección, se discutirá la calidad de las señales registradas y se compararán los resultados obtenidos de forma estática con los obtenidos en un entorno ambulatorio. Además, se comparará la variabilidad de los parámetros HRV y PTT calculados en un entorno ambulatorio con los calculados estáticamente.

La señal de ECG registrada estáticamente se ha obtenido libre de artefactos con una SNR aproximada de 5 dB. Con sólo un filtro de paso de banda y posterior suavizado, la señal parece alcanzar una calidad aceptable (figuras 5.5a y 5.7), reduciendo la SNR a valores en torno a los 2 dB. No obstante, como la señal de ECG se adquiere en modo ambulatorio y está contaminada por multitud de artefactos (con una SNR aproximada de 15 dB), es necesario un mayor procesamiento de la señal (filtro de paso de banda, filtro de muesca IIR, descomposición wavelet y suavizado). Al realizar dicho procesamiento, es posible adquirir una señal que se aproxima mucho a la señal registrada estáticamente en términos de calidad (figura 5.12).

En cuanto a la señal de PPG, cuando se obtiene de forma estática (libre de artefactos) con una SNR aproximada de 4 dB, se puede observar que con un filtro pasabanda, la señal mejora notablemente (figuras 5.5b y 5.7), reduciendo la SNR a valores en torno a los 2 dB, obteniendo una calidad suficiente para discernir incluso las muescas dicróticas. Sin embargo, debido a los movimientos de la muñeca y los dedos durante la validación ambulatoria, la calidad de la señal empeora considerablemente, mostrando una SNR de aproximadamente 17 dB. Por lo tanto, ha sido necesaria una etapa de filtrado (con un ancho de banda menor) seguida de un filtro de mediana móvil. Tras este procesado, se observa que, aunque la señal resultante pierde información al no poder detectarse ya las muescas dicróticas (figura 5.13), se pueden discernir con precisión los picos sistólicos y, en consecuencia, calcular adecuadamente la frecuencia cardiaca o el parámetro PTT.

En la validación estática, para cada una de las 3 señales de EEG de oído obtenidas (con una SNR aproximada de 10 dB), se utilizó un filtro de muesca primero y un filtro de paso de banda después. Este procedimiento permite eliminar la deriva y el ruido de la señal, dando como resultado una señal bastante clara (figura 5.6). Sin embargo,

durante la validación ambulatoria, fue necesario utilizar otras técnicas (filtro de paso de banda con menor ancho de banda y el método wICA) para eliminar con éxito todos los nuevos artefactos (figura 5.14). Aunque la eliminación de los artefactos en la señal de EEG de oído (con una SNR aproximada de 30 dB) también supuso cierta pérdida de información, la calidad de la señal resultante mejoró notablemente. Para validar la señal de EEG de oído adquirida, se verificó un aumento de potencia en la banda beta para las tareas que exigen concentración (figuras 5.15a y 5.15b). Como resultado, se ha comprobado que los mismos resultados del caso estático pueden alcanzarse durante las actividades en un entorno exterior en el que existen artefactos en las señales registradas.

Al observar la variación de los parámetros HRV y PTT en la validación estática (figura 5.16a), se puede comprobar cómo es posible monitorizar con precisión los cambios producidos en estos parámetros. En cuanto a los resultados obtenidos en la validación ambulatoria (figura 5.16b), los resultados obtenidos son coherentes con los registrados estáticamente en cuanto a la variabilidad, gracias al algoritmo aplicado. Este algoritmo implica una cierta pérdida de datos en el cálculo de los parámetros HRV y PTT, ya que, si estos valores caen fuera de un rango determinado, se eliminan. Sin embargo, considerando una media de 75 latidos por minuto, lo que supone 2250 intervalos HRV y PTT, sólo se pierden unos 25 intervalos, lo que representa una pérdida de aproximadamente el 1% de la información total durante la experimentación. Por lo tanto, se puede concluir que el algoritmo no conduce a una pérdida excesiva de información y mejora significativamente la variabilidad de los datos en la validación ambulatoria, reduciendo la variabilidad de los valores con respecto a sus valores medios adyacentes del 50% a menos del 15%.

## 5.5 Conclusiones

Se ha desarrollado con éxito un novedoso sistema de monitorización para uso estático y/o ambulatorio, que proporciona información sobre los parámetros HRV y PTT, así como características estadísticas, entropía y la densidad del espectro de potencia (PSD) de las señales de EEG de oído. Teniendo en cuenta las variables biomédicas que el dispositivo propuesto es capaz de registrar, puede encontrar

aplicaciones para la monitorización de pacientes que padecen epilepsia. Cabe destacar la calidad de las señales obtenidas (ECG, PPG y EEG de oído) mediante la aplicación de los diferentes métodos de procesado de señal que se han descrito a lo largo del artículo, así como la fiabilidad y exactitud de los valores de los parámetros HRV y PTT conseguidos gracias al algoritmo robusto que discrimina los casos mal calculados.

A pesar de que el dispositivo desarrollado ha sido probado únicamente con pacientes sanos, puede servir como herramienta de apoyo a la decisión clínica, ya que ha sido validado y comparado con otros sistemas comerciales e independientes de forma estática, obteniendo resultados muy similares. Además, se ha comprobado la correcta obtención de parámetros (HRV, PTT y características extraídas de la señal de EEG del oído) que proporcionan información sobre el estado de salud de los usuarios en entornos ambulatorios. Cabe esperar que se produzcan nuevos avances en esta tecnología probando el dispositivo con pacientes no sanos, de modo que las capacidades de detección puedan ajustarse con precisión a los requisitos de cada caso concreto. La información proporcionada también podría servir de base para detectar precozmente la aparición de determinadas enfermedades a partir de la información proporcionada por el dispositivo y el uso de técnicas de inteligencia artificial.

**Capítulo 6**

**GENERACIÓN DE  
MODELOS PREDICTIVOS  
MEDIANTE APRENDIZAJE  
AUTOMÁTICO EN UN  
ENTORNO CLÍNICO**

---

## 6.1 Introducción

Machine Learning (aprendizaje automático) es una rama de la inteligencia artificial que permite identificar patrones en datos y elaborar predicciones. Las tareas de aprendizaje automático se clasifican en aprendizaje supervisado y no supervisado [157]. Actualmente, el aprendizaje automático se utiliza en diferentes campos como, por ejemplo: vehículos inteligentes, redes sociales, búsquedas, procesamiento del lenguaje natural, ciberseguridad, medicina, etc [158] .

En una tarea de aprendizaje supervisado, se lleva a cabo el entrenamiento de un algoritmo mediante un conjunto de datos de entrada que previamente han sido etiquetados con el objetivo de estimar o clasificar los resultados de los datos que no han sido etiquetados. Un ejemplo el aprendizaje automático supervisado en epilepsia sería aquel que usa los registros de EEG anotados para entrenar un algoritmo con el fin de detectar automáticamente las crisis epilépticas [159].

Por el contrario, el aprendizaje no supervisado, utiliza un algoritmo para descubrir tendencias o clases en los datos de entrada, los cuales no han sido etiquetados previamente. Un ejemplo de aprendizaje automático no supervisado en epilepsia sería un algoritmo que identificase posibles crisis epilépticas a partir de la detección de valores atípicos en el registro de EEG [160].

Antes de aplicar un método de clasificación en el aprendizaje supervisado, es necesario dividir el conjunto de datos total en dos subconjuntos (entrenamiento y test). El subconjunto de datos de entrenamiento se emplea para llevar a cabo la estimación de los parámetros del modelo y el subconjunto de datos de test se utiliza para poder comprobar cuál es el comportamiento del modelo estimado. La proporción ideal de ambos subconjuntos es típicamente 70% entrenamiento y 30% test. Además, es importante entrenar el modelo con un conjunto de datos que sea independiente de los datos con los que se realiza el test y que los datos estén balanceados, es decir, que la probabilidad de ocurrencia de una clase no sea muy baja respecto a otra clase. Para evaluar los resultados de un análisis estadístico cuando el conjunto de datos se ha segmentado en una muestra de entrenamiento y otra de prueba se utiliza la validación cruzada. La validación cruzada es una técnica

que sirve para comprobar que los resultados del análisis son independientes de la partición adoptada de los datos.

A continuación, se presentan algunos de los algoritmos más utilizados en el aprendizaje supervisado [161]:

- **Regresión lineal:** se establece una relación lineal entre los atributos de entrada y la variable de salida, ajustándolas a una recta. Esta recta se conoce como recta de regresión y está representada por una ecuación lineal (**ecuación 6.1**). Los coeficientes  $a$  y  $b$  se obtienen minimizando la suma de la diferencia al cuadrado de la distancia entre los puntos de datos y la línea de regresión.

$$y(x) = a \times x + b \quad (6.1)$$

- **Regresión logística:** estima la probabilidad de que ocurra un evento en función de un conjunto de datos determinado de variables independientes. En la regresión logística, para mapear los valores pronosticados a probabilidades, se usa la función sigmoidea (**ecuación 6.2**). Esta función asigna cualquier valor real a otro valor entre 0 y 1.

$$\sigma(x) = \frac{1}{1+e^{-x}} \quad (6.2)$$

- **Árbol de decisión:** la lógica detrás del árbol de decisiones se puede entender fácilmente porque muestra una estructura similar a un árbol. Los árboles de decisión son un tipo de aprendizaje automático supervisado donde los datos se dividen continuamente de acuerdo con un determinado parámetro para finalmente ser clasificados en una categoría. El árbol está formado por los nodos de decisión y las hojas. Las hojas son las decisiones o los resultados finales. Y los nodos de decisión son donde se dividen los datos. Los árboles de decisión suelen ser propensos a problemas como sesgos y sobreajustes.

- **Random Forest:** crea múltiples árboles de decisión a partir de datos de entrenamiento, en los que cada árbol usa un subconjunto de características de entrada seleccionado al azar como puntos de bifurcación iterativos para separar mejor los datos de entrada en los resultados esperados.
- **Algoritmo KNN (K-vecinos más cercanos):** se calcula la distancia entre el vector de entrada y los vectores etiquetados en el conjunto de entrenamiento mediante una función de distancia. La entrada se asigna a la clase de la mayoría de sus k vecinos más cercanos (por ejemplo, para k=5, la entrada se asigna a la misma clase que sus cinco puntos de datos de entrenamiento más cercanos).
- **Naive Bayes:** es un modelo de aprendizaje automático probabilístico que se utiliza para la tarea de clasificación. Dicho clasificador se basa en el teorema de Bayes (ecuación 6.3). A partir de este, se puede encontrar la probabilidad de que ocurra A, dado que ha ocurrido B. Aquí, B es la evidencia y A es la hipótesis. La suposición hecha aquí es que los predictores/características son independientes. Es decir, la presencia de una característica en particular no afecta a la otra.

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) \times P(A)}{P(B)} \quad (6.3)$$

- **Algoritmo SVM (Máquina de vectores de soporte):** genera un hiperplano en un espacio de características de mayor dimensión para separar al máximo grupos de datos de entrenamiento etiquetados, proporcionando un límite de decisión para clasificar nuevas entradas.
- **Redes neuronales:** aprenden a clasificar los datos con una estructura inspirada en el cerebro humano, donde las neuronas se encuentran conectadas entre sí. Procesan los datos a través de capas de nodos, en cada



uno de los cuales las entradas ponderadas se suman y pasan a través de una función de activación no lineal para producir salidas intermedias. Estos datos, a su vez, pueden avanzar a través de capas adicionales de nodos, según se desee, y finalmente llegar a los nodos de salida.

- **Métodos de conjunto:** utilizan múltiples algoritmos de aprendizaje para obtener un mejor rendimiento predictivo que el que se podría obtener solo con cualquiera de los algoritmos de aprendizaje constituyentes.

Para llevar a cabo la evaluación del comportamiento de los algoritmos, se utiliza la matriz de confusión. En ella se representan los resultados de predicción frente a los valores reales. En la figura 6.1 se muestra a modo de ejemplo una matriz de confusión para un problema binario (dos categorías). Los verdaderos positivos (TP) son aquellos valores reales que son positivos y el modelo también predijo que serían positivos. Los verdaderos negativos (TN) son los valores reales negativos y el modelo predijo que serían también negativos. Los falsos negativos (FN) son los valores reales positivos y el modelo predijo que el resultado sería negativo. Los falsos positivos (FP) son aquellos valores reales negativos y el modelo predijo que el resultado sería positivo [162].

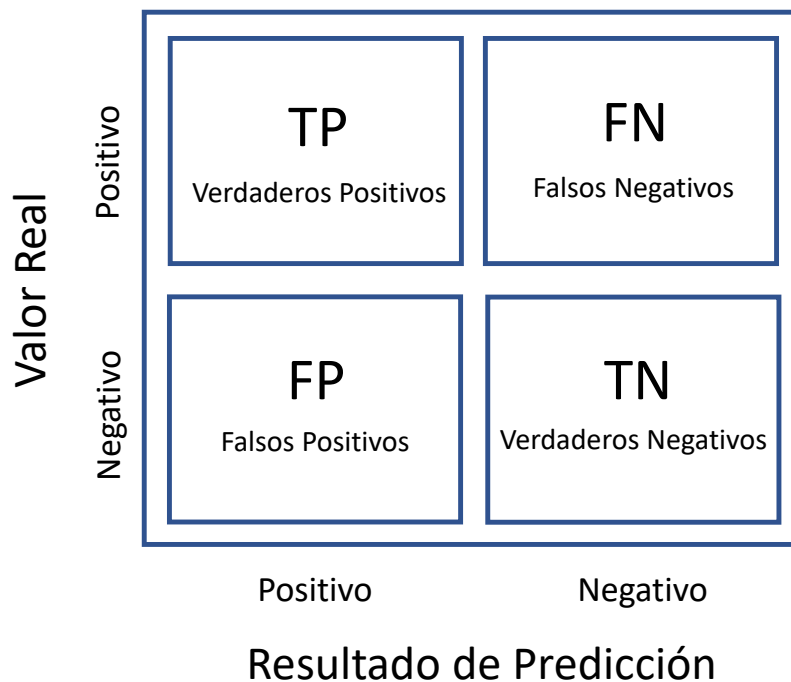


Figura 6.1: Ejemplo de matriz de confusión.

A partir de la matriz de confusión se pueden obtener diferentes parámetros utilizados para evaluar los modelos de clasificación. A continuación, se describen los más importantes [162]:

- *Accuracy*: Este parámetro indica las predicciones que han sido clasificadas correctamente en comparación con el número total de instancias.

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{Número Total de Predicciones}} \quad (6.4)$$

- *Sensibilidad*: indica la capacidad del modelo para dar como casos positivos los casos realmente positivos. Mide el número de verdaderos positivos (TP) que ha predicho el modelo en comparación con el número total de positivos reales del conjunto.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} \quad (6.5)$$

- *Especificidad*: indica la capacidad del modelo para dar como casos negativos los casos realmente negativos. Mide el número de verdaderos negativos (TN) que ha predicho el modelo en comparación con el número total de negativos reales del conjunto.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FP}} \quad (6.6)$$

La curva ROC (Receiver Operating Characteristic) es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad y sirve para poder evaluar el rendimiento de los algoritmos de clasificación [163], [164]. En muchos casos se puede resumir esta información en una sola métrica: el AUC (Área bajo la curva ROC). Cuanto mayor es el área AUC, mejor es el rendimiento del algoritmo. Para un algoritmo con una predicción aleatoria (sin poder predictivo), el AUC es 0,5. En cambio, para un clasificador perfecto, el AUC es 1.

Aparte de los **sistemas inteligentes** comerciales descritos en el **capítulo 2** de la presente tesis, existen muchos proyectos de investigación en los que se han desarrollado dispositivos para monitorizar y predecir los ataques epilépticos mediante el uso de algoritmos de machine Learning. Por ejemplo, en el trabajo desarrollado por Yamakawa et al. [165], se propone un sistema wearable para la predicción de crisis epilépticas mediante la detección de anomalías basada en machine learning. El sistema fue evaluado en siete pacientes con epilepsia, obteniendo que el método propuesto tiene una sensibilidad del 85,7% para detectar cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca antes de los ataques. Otro ejemplo es el trabajo desarrollado por Billeci et al. [166], en el que se presenta un estudio preliminar sobre la integración del EEG y el ECG para la predicción de convulsiones en pacientes específicos. Se extrajeron patrones de sincronización del EEG, características de tiempo y frecuencia, así como medidas de análisis de cuantificación de recurrencia de series interictales (RR). A continuación, se aplicó un clasificador de máquina de vectores de apoyo (SVM) para clasificar las fases preictal e interictal mediante la combinación de las características extraídas de las dos señales. En el trabajo desarrollado por Nasserri et al. [167], se desarrolló una red neuronal profunda de memoria a corto y largo plazo entrenada de forma adaptativa y se entrenó utilizando un número modesto de conjuntos de datos de convulsiones procedentes de dispositivos de muñeca (acelerometría, pulso de volumen sanguíneo, actividad cutánea electrodérmica, frecuencia cardíaca y señales de temperatura). Pavei et al. [168] presentan una nueva metodología para la predicción de ataques epilépticos utilizando los parámetros HRV. En concreto, se utilizó la descomposición propia de las matrices de covarianza de los parámetros de HRV para crear una entrada para un clasificador basado en una máquina de vectores de apoyo (SVM). Zhou et al. [169] utilizaron una red neuronal convolucional (CNN) basada en señales de EEG sin procesar en lugar de la extracción manual de características para distinguir los segmentos ictal, preictal e interictal para la detección de ataques epilépticos. Kusmak-ar [170] propone un sistema de monitorización remota inalámbrica basado en un único dispositivo acelerómetro de muñeca, que es sensible a múltiples tipos de crisis y es capaz de detectar crisis de corta duración.

El sistema de monitorización ambulatorio descrito en el capítulo anterior ha sido probado con personas epilépticas en un entorno clínico, obteniendo una gran cantidad de datos. Mediante el procesamiento de estos datos y el uso de técnicas de aprendizaje automático supervisado, se han desarrollado diferentes modelos predictivos capaces de clasificar el estado de la persona epiléptica en normal, preconvulsivo y convulsivo. Se trata, por tanto, del primer modelo predictivo basado en señales de EEG, ECG y PPG. A lo largo de este capítulo, se describe el protocolo experimental en el entorno clínico. Posteriormente, se muestran las técnicas de procesamiento utilizadas para tratar los datos adquiridos. Además, se muestra la generación de modelos predictivos mediante técnicas de aprendizaje automático supervisado y su validación para clasificar el estado epiléptico en: Interictal (normal), preictal (antes de la crisis) e ictal (crisis). Finalmente, se mostrarán los resultados obtenidos y se discutirá la precisión de estos modelos y se comparará con otros similares de otros autores.

La figura 6.2 muestra el diagrama de flujo de la metodología que se ha seguido a lo largo de este capítulo. En primer lugar, se ha utilizado el sistema de monitorización descrito y validado en el capítulo anterior para adquirir las señales estudiadas de personas epilépticas en un entorno clínico. Posteriormente, se han implementado diferentes técnicas de procesamiento utilizadas para tratar los datos adquiridos (filtrado, cálculo de parámetros, superposición de ventanas, extracción de características y base de datos). Finalmente, se ha llevado a cabo la generación de modelos predictivos y su validación mediante técnicas de aprendizaje automático supervisado para clasificar los estados epilépticos en: Interictal (normal), preictal (antes de la crisis) e ictal (crisis).

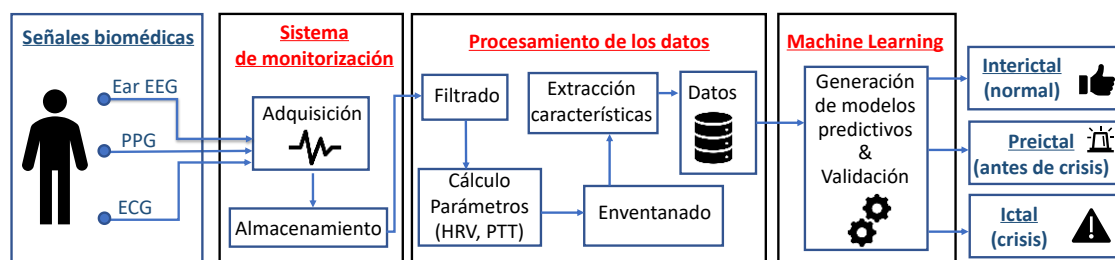


Figura 6.2. Diagrama de flujo de la metodología.

## 6.2 Experimentación en entorno clínico

La experimentación se llevó a cabo con 10 voluntarios epilépticos en un entorno clínico, exactamente en la unidad de seguimiento de la epilepsia del Hospital Vega Baja (figura 6.3), situado en Orihuela (España). La tabla 6.1 muestra información sobre los voluntarios epilépticos que participaron en la experimentación. Los datos fueron registrados por el sistema de monitorización desarrollado de forma estática, con los voluntarios tumbados en una cama. Al mismo tiempo, el equipo de neurología registró la señal de EEG con el sistema de adquisición Nicolet EEG v32@ [171] y un gorro de EEG y luego diagnosticó de forma fiable los momentos en los que se produjeron los ataques epilépticos. Gracias a la información proporcionada por el equipo médico, se pueden llevar a cabo técnicas de aprendizaje automático supervisado. Cabe destacar que ninguno de los dos sistemas interfirió con el otro de forma negativa en la adquisición de las señales. El procedimiento experimental duró 40 minutos y fue diseñado por el equipo de neurología con el fin de provocar crisis epilépticas y así poder estudiarlas y diagnosticarlas correctamente. En total, se registraron 400 minutos (6,66 horas). Las actividades que componen esta experimentación son:

1. **Abrir y cerrar los ojos (2 min):** el usuario mantiene los ojos abiertos durante 30 segundos y luego los cierra durante 30 segundos. Finalmente, el usuario lo repite de nuevo.
2. **Luz estroboscópica (6 min):** el usuario es sometido a 12 disparos de luces que parpadean a una frecuencia de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 y 30 Hz durante 15 segundos con pausas de 15 segundos entre disparos.
3. **Hiperventilación (1,5 min):** El voluntario debe hiperventilar, realizando entre 15 y 20 respiraciones/min.
4. **Descanso (2 min).**
5. **Hiperventilación (1,5min):** El voluntario debe hiperventilar, realizando entre 15 y 20 respiraciones/min.

6. Descanso (2 minutos).
7. Dormir (20 min).
8. Despertar (5 min).

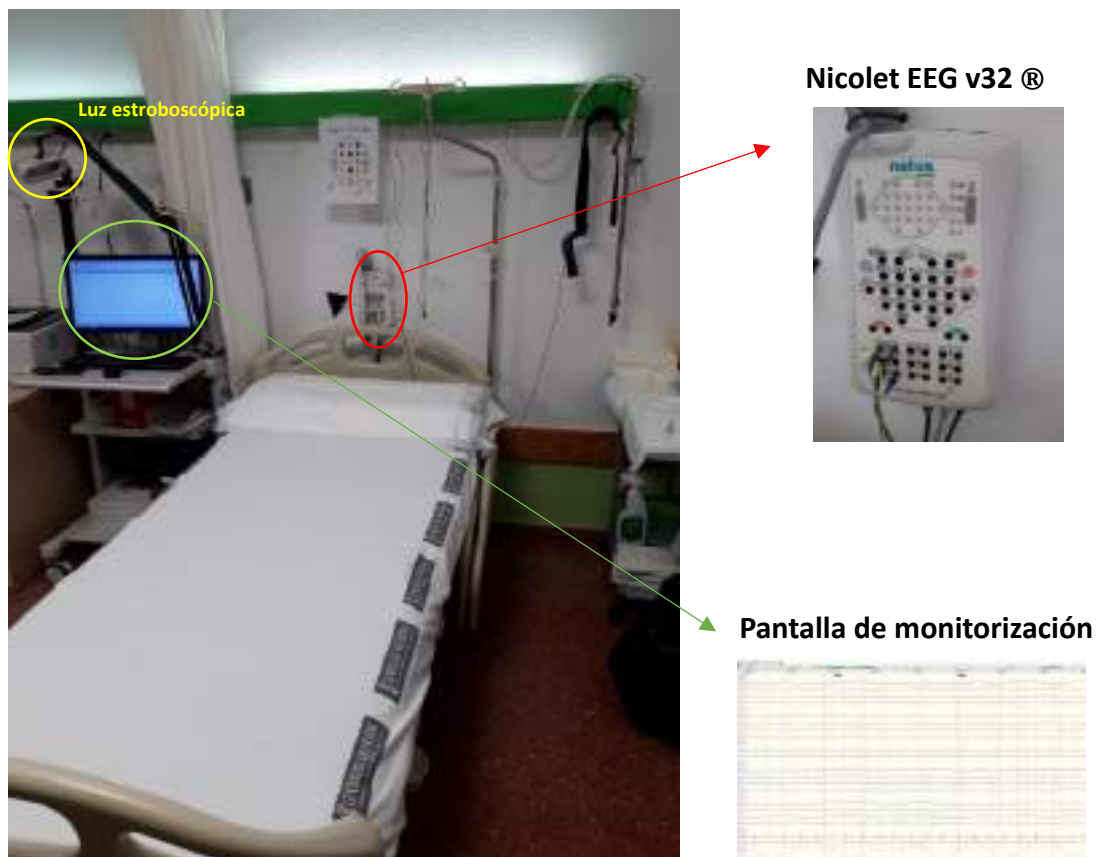


Figura 6.3. Unidad de monitorización de epilepsia del Hospital Vega Baja (España). Esta unidad cuenta con una lámpara estroboscópica y un sistema de adquisición de EEG (Nicolet EEG v32 ®).

Tabla 6.1: Información de los voluntarios epilépticos sometidos a la experimentación en un entorno clínico.

Género	Edad (años)
Femenino	45
Masculino	18
Femenino	32
Masculino	45
Masculino	39
Masculino	42
Femenino	47
Masculino	26
Femenino	35
Masculino	39

## 6.3 Procesamiento de los datos

Una vez realizadas las grabaciones, los datos almacenados en la tarjeta microSD se analizaron con el software Matlab. Para mejorar la calidad de las señales y eliminar posibles ruidos, se filtraron las señales. En el caso de la señal de ECG, se aplicó un filtro de paso de banda de 0,4 Hz a 20 Hz con posterior suavizado. Para la señal de PPG, se utilizó un filtro de paso de banda de 0,4 Hz a 3 Hz. Para cada una de las 3 señales de EEG de oído obtenidas, se utilizó primero un filtro de muesca a 50 Hz (para eliminar cualquier interferencia eléctrica), y luego se filtró la señal de paso de banda de 0,5 Hz a 40 Hz. Estas técnicas de filtrado se han discutido ampliamente en el [capítulo 5](#).

Después de filtrar las señales, se obtuvo la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) el tiempo de tránsito del pulso (PTT) a partir de las señales de ECG y PPG. La [figura 6.4](#) muestra la variación en milisegundos de los valores de HRV y PTT de un voluntario a lo largo del procedimiento experimental (40 minutos). Se puede observar cómo en el periodo de hiperventilación (8-9,5 min y 11,5-13 min) se produce una disminución de los valores de los parámetros HRV y PTT y cómo en reposo sus valores vuelven a aumentar (9,5-11,5 min y 13-15 min). Este fenómeno

se observó en todos los casos estudiados, debido a que la hiperventilación provoca un aumento de la potencia y de la frecuencia cardíaca [156].

A continuación, los parámetros obtenidos (HRV y PTT) se dividieron en ventanas de tiempo con un solapamiento del 50% [172], [173] para llevar a cabo la posterior extracción de características. Cada ventana se compone de veinticinco valores de HRV y PTT [174], por lo que las ventanas no son exactamente iguales en el tiempo. Sin embargo, se garantiza que ninguna ventana se corte en medio de un intervalo de HRV o PTT y se pierda información. Además, el hecho de que no todas las ventanas tengan la misma duración, al estar separadas por unos pocos segundos, no tiene una influencia negativa. Cabe destacar que para analizar la señal de EEG de oído se han utilizado las mismas ventanas de tiempo comentadas anteriormente.

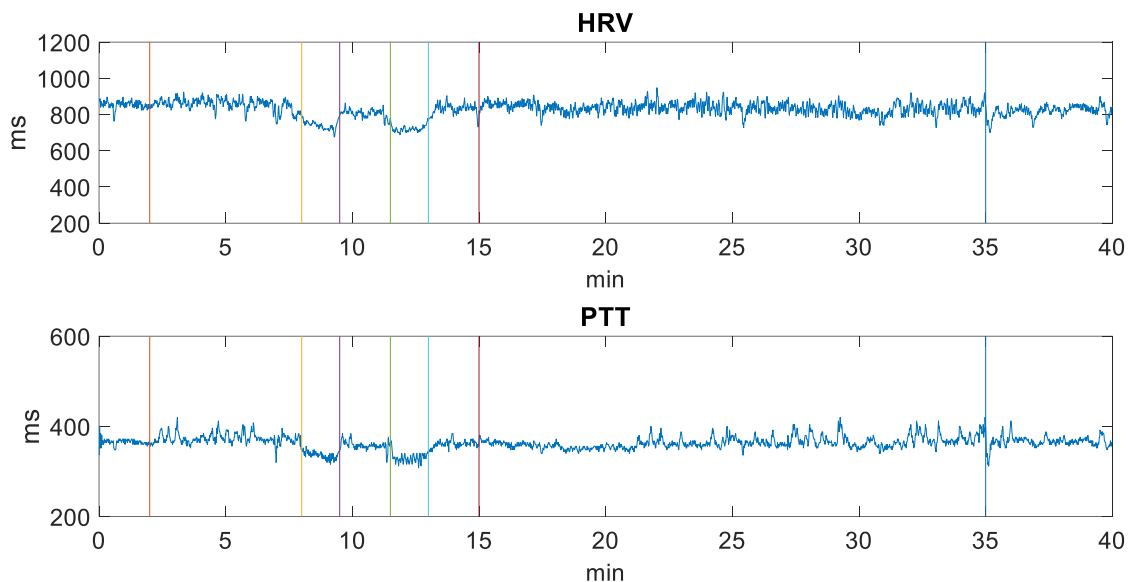


Figura 6.4. Variación en milisegundos de los valores HRV y PTT de un voluntario a lo largo del procedimiento de experimentación (40 minutos). Las líneas verticales de color separan los periodos de las diferentes actividades desarrolladas durante la experimentación realizada en un entorno clínico con personas con epilepsia.

Una vez divididos los datos en ventanas, se han calculado las siguientes variables estadísticas de los parámetros HRV y PTT para cada una de estas ventanas [175]: *media, mediana, moda, desviación estándar, varianza, desviación absoluta, percentil 25, percentil 75, rango intercuartil, curtosis, asimetría, media geométrica y media armónica*. Además, se calcularon *la mediana de la diferencia de intervalos, el número*



de pares de intervalos sucesivos que difieren en más de 50 ms en el dominio del tiempo y la diferencia cuadrática media (RMSSD) que indica la actividad del sistema nervioso autónomo [176].

Además, también se analizaron diferentes características relacionadas con los parámetros HRV en el dominio de la frecuencia. Dado que estas características no pueden extraerse directamente de los valores de HRV porque no se muestrean a intervalos iguales, los datos HRV se interpolaron mediante splines y se volvieron a muestrear a intervalos iguales. Para el dominio de la frecuencia, se utilizó el análisis espectral de la transformada rápida de Fourier (FFT) para cuantificar el espectro de densidad de las frecuencias muy bajas (VLF; <0,04 Hz), las frecuencias bajas (LF; 0,04-0,15 Hz) y las frecuencias altas (HF; 0,15-0,4 Hz). También se calculó la relación LF a HF, que expresa el equilibrio de la actividad del sistema nervioso simpático con la actividad del sistema nervioso parasimpático [177], [178]. En total, se calcularon las siete características siguientes: *VLF*, *LF*, *HF*, *TP* (potencia total), *pLF* (porcentaje de LF con respecto a la potencia total), *pHF* (porcentaje de HF con respecto a la potencia total) y la relación *LF/HF*.

Para cada una de las 3 señales de EEG de oído filtradas, se calcularon las siguientes variables estadísticas en cada una de las ventanas [179], [180], [181]: *media*, *mediana*, *moda*, *desviación estándar*, *varianza*, *desviación absoluta*, *percentil 25*, *percentil 75*, *rango intercuartil*, *curtosis*, *asimetría* y *media armónica*. Además, también se calculó la potencia espectral y la entropía, generando así las siguientes características: *potencia espectral media*, *valor de potencia espectral máxima*, *frecuencia máxima del valor de potencia espectral máxima*, *entropía mediana*, *valor de entropía máxima* y *valor de entropía mínima*. Posteriormente, cada una de las 93 características se normaliza de forma que la media del conjunto sea 0 y la desviación estándar sea 1, aplicando la ecuación 6.7. Donde  $x$  es cada una de las entradas del vector de valores,  $\bar{x}$  es la media y  $\sigma$  la desviación estándar.

$$z = \frac{x - \bar{x}}{\sigma} \quad (6.7)$$

Los datos normalizados se almacenan en una hoja de cálculo para cada voluntario. Cada entrada (ventana) estará formada por 93 columnas (características extraídas) y una columna final de cada ventana. La finalidad de esta última columna es poder conocer el tiempo instantáneo de cada ventana y poder añadir otra columna extra, llamada etiqueta, que indicará según el diagnóstico proporcionado por el equipo de neurología la clasificación del estado de la persona epiléptica (N-Normal; P-preictal; I-Ictal). Cabe destacar que las 5 ventanas ( $\sim 1$  minuto) anteriores al inicio de un estado ictal fueron clasificadas como preictal siempre y cuando no apareciera otro estado ictal [182]. En la figura 6.5 se puede apreciar un ejemplo de cómo se ha llevado a cabo el proceso de clasificación de los estados epilépticos a partir de la información proporcionada por el equipo médico. Una vez colocadas todas las etiquetas, se elimina la columna final de cada ventana, ya que no aporta ninguna información a los modelos predictivos. Para confeccionar el conjunto de datos, finalmente se agrupan todas las entradas de las hojas de cálculo de todos los pacientes y se barajan aleatoriamente con el objetivo de tener una distribución heterogénea de los datos. En total, el conjunto de datos consta de 2153 entradas y 94 columnas (características extraídas y etiqueta de clasificación de estado epiléptico). Dentro de las 2153 entradas, 392 están etiquetadas como I, 505 etiquetadas como P y 1256 etiquetadas como N.

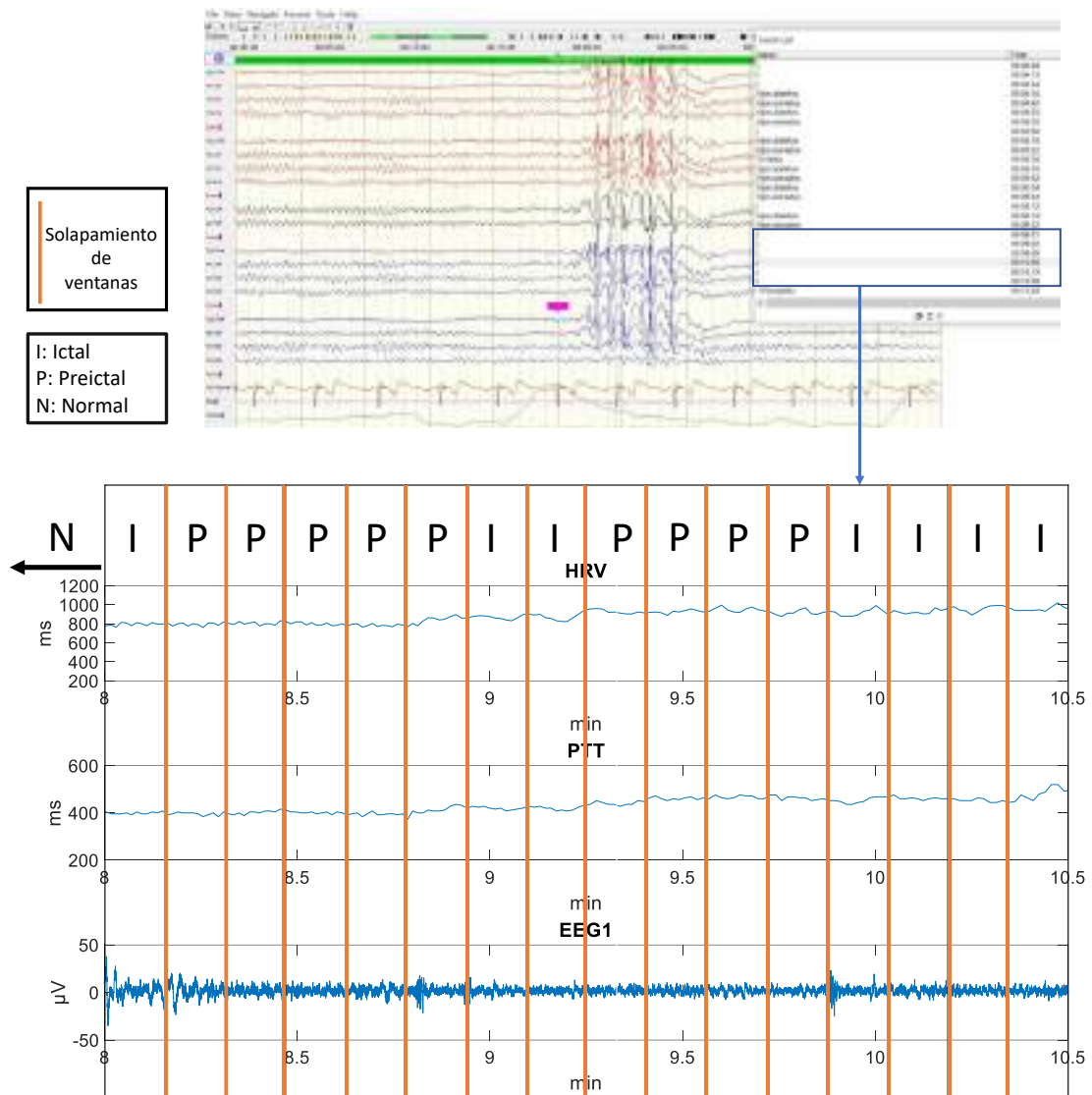


Figura 6.5. Ejemplo de clasificación de los estados epilépticos a partir de la información proporcionada por el equipo médico.

## 6.4 Generación de los modelos predictivos

Para llevar a cabo la generación de modelos predictivos mediante técnicas de Machine Learning supervisado, se ha utilizado la aplicación MATLAB® Classification Learner [183]. Este software permite generar diferentes modelos predictivos de forma rápida, proporcionando diferentes herramientas para evaluar el comportamiento del modelo y buscar el mejor tipo de modelo de clasificación, incluyendo árboles de decisión, análisis discriminante, máquinas de vectores soporte, regresión logística, vecinos más cercanos, Naive Bayes, aproximación

kernel, ensemble y clasificación por redes neuronales. Además, permite el uso del análisis de componentes principales (PCA) para reducir la dimensionalidad del espacio predictor [184].

El conjunto de datos original se ha dividido en dos partes. La parte principal se utilizará para el entrenamiento de los diferentes modelos predictivos, mientras que la parte restante se reserva para la validación de estos modelos. En concreto, se ha optado por utilizar el 70% de los datos para el entrenamiento, mientras que el 30% restante se utilizará para la validación del modelo predictivo seleccionado.

Para llevar a cabo el entrenamiento de los modelos predictivos, el conjunto de datos se ha construido eligiendo aleatoriamente el 70% de las clases del conjunto de datos original. Sin embargo, de este modo el conjunto de datos está desequilibrado, ya que la cantidad de datos de la clase normal es mucho mayor que la del resto. En consecuencia, los modelos generados tienen un pobre rendimiento predictivo, especialmente para la clase minoritaria (ictal). Por ello, se ha aplicado el algoritmo de submuestreo aleatorio (RUS) [185] a la clase mayoritaria (normal). Este algoritmo se basa en la selección de ejemplos de la clase mayoritaria y su eliminación del conjunto de datos de entrenamiento para equilibrar los datos de manera que todas las clases tengan aproximadamente la misma cantidad de datos. Por último, el conjunto de datos generado tiene 1000 instancias. En concreto, este conjunto de datos consta del siguiente número de clases: 275 Ictal, 354 Preictal y 371 normal.

Durante el entrenamiento, se realiza una segunda división en el conjunto de datos de entrenamiento mencionado. El objetivo de esta nueva división es obtener un conjunto utilizado para entrenar el modelo y un segundo conjunto utilizado para validar el modelo entre las iteraciones de entrenamiento. En este caso, se ha utilizado la validación cruzada "k-fold", con un valor de k igual a 5 [186].

En cuanto a la validación del modelo seleccionado, se ha utilizado un conjunto de datos de 645 instancias. En concreto, este conjunto de datos está compuesto por el siguiente número de clases 117 ictal; 151 preictal y 377 normal. Se ha construido eligiendo al azar el 30% de las clases del conjunto de datos original y, por tanto, conserva la misma proporción del número de etiquetas que el conjunto de datos

original. La figura 6.6 muestra el esquema de la composición de los conjuntos de datos utilizados en el entrenamiento y la validación de los modelos.

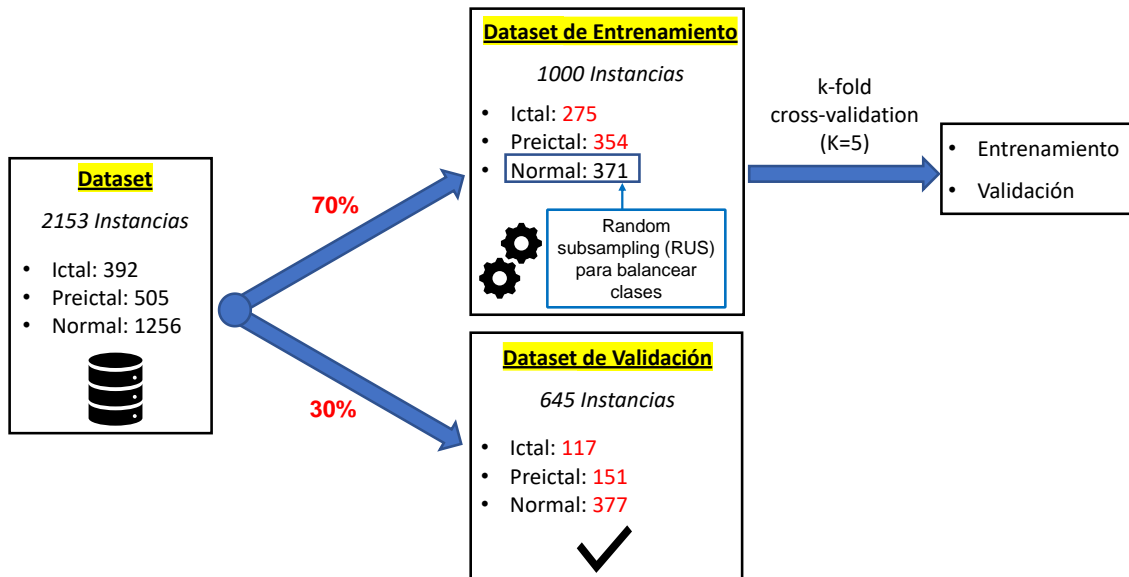


Figura 6.6. Esquema de la composición del conjunto de datos utilizado en el entrenamiento y la validación de los modelos.

## 6.5 Resultados

La tabla 6.2 muestra los resultados obtenidos tras el entrenamiento de los diferentes algoritmos de aprendizaje automático estudiados, manteniendo las características por defecto impuestas por la herramienta Classification Learner y escogiendo todos los predictores. De entre todos los algoritmos analizados, el modelo que proporciona los mejores resultados es Boosted Trees, del tipo Ensemble Learning. Este modelo llegó a mostrar un 95,5% de precisión en el entrenamiento tras haber aplicado la optimización bayesiana para obtener los valores óptimos de los hiperparámetros. La matriz de confusión tras el entrenamiento de dicho modelo se muestra en la figura 6.7a. La curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y su respectiva Área Bajo la Curva (AUC) se incluyen en la figura 6.7b.

Tabla 6.2: Resumen de los resultados utilizando diferentes algoritmos de aprendizaje automático.

Algoritmo	Precisión (%)	Tiempo de entrenamiento (s)
Fine Tree	92,3	1,058
Linear discriminant	78,2	0,5668
Kernel Naive Bayes	83,1	18,884
Linear SVM	75,1	2,3461
Quadratic SVM	83,7	1,0376
Cubic SVM	86,4	1,0644
Cosine KNN	78,2	0,6698
Weighted KNN	80,3	0,72875
<b>Boosted Trees</b>	<b>95,5</b>	<b>8,8592</b>
Bagged Trees	86,2	3,4978

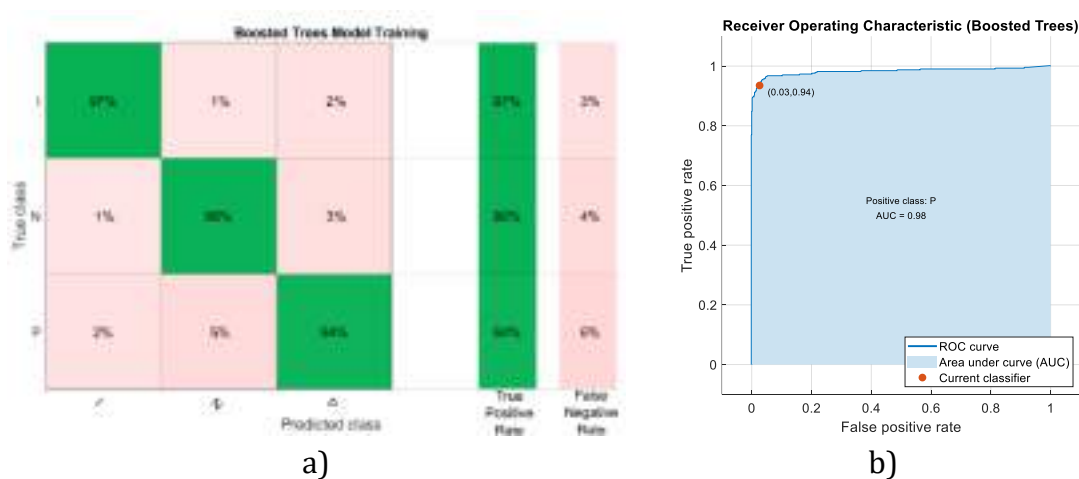


Figura 6.7. (a) Matriz de confusión del modelo Boosted Trees tras el entrenamiento utilizando todo el espacio predictor. (b) Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y su respectiva área bajo la curva (AUC).

Cuando el modelo es más complejo, el tiempo de entrenamiento aumenta y la tasa de predicción disminuye. Por ello, para reducir el espacio de predicción y, por tanto, el modelo, se utilizó el algoritmo PCA. El resultado de la aplicación de este algoritmo se muestra en la [tabla 6.3](#), donde se muestra la varianza de los datos originales capturada por diferentes números de componentes principales. En concreto, los componentes se han elegido de forma que la varianza de los datos originales se mantenga en el 95%. Como resultado, se han mantenido 31 componentes. El modelo

que proporciona los mejores resultados es el KNN Subespacial, ha mostrado un 89,9% de predicciones de validación después del entrenamiento. Dicho resultado es peor que el proporcionado por el modelo Boosted Trees que usa todo el espacio predictor.

Tabla 6.3: Varianza de los datos originales capturados por un número diferente de componentes principales.

Número de componentes principales	Varianza capturada (%)
10	75%
23	90%
31	95%
72	99.99%
89	100%

Para evaluar la importancia de las características elegidas en el modelo y analizar cuáles son las variables de entrada a las que el modelo otorga el mayor peso de las características en el algoritmo de predicción, se ha utilizado el Algoritmo de Componentes de Vecindad “Neighbourhood Component Algorithm” (NCA) [187]. La figura 6.8 muestra un gráfico de los pesos de las características para cada uno de los 93 predictores. En esta figura, se destacan los 8 predictores con los pesos más altos (*relación LF/HF, entropía media del EEG2 (canal 2 del EEG), pLF, pHF, percentil 75 del EEG1 (canal 1 del EEG), entropía media del EEG3 (canal 3 del EEG), PTT media, PTT NN50*). El gran objetivo de este análisis es que en un sistema en el que se requiera una mayor optimización, las variables que menos contribuyen a la predicción podrían excluirse, permitiendo de este modo aligerar el modelo e incluso mejorar el poder de predicción del mismo.

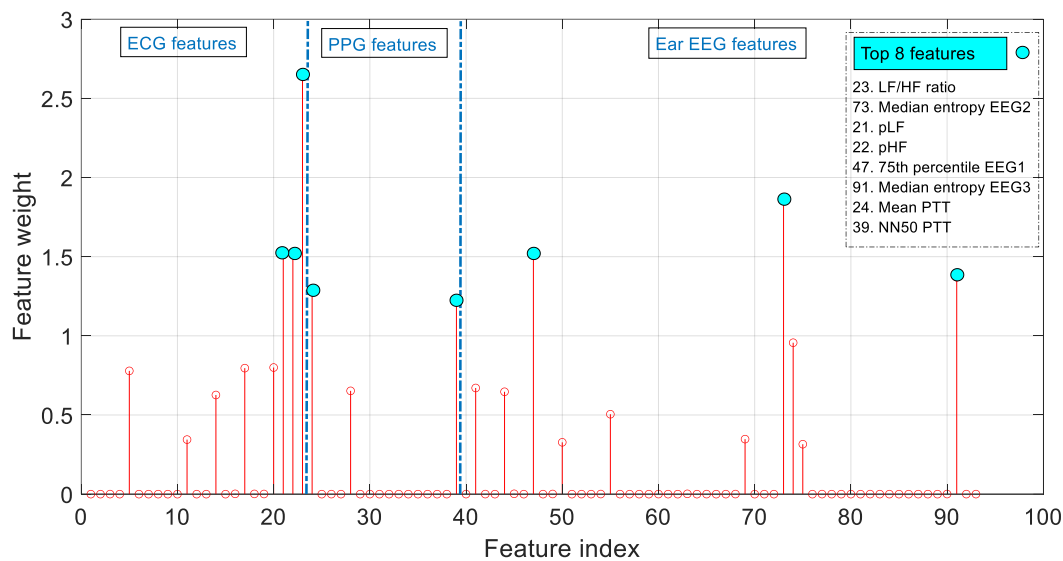


Figura 6.8. Pesos de cada uno de los predictores tras haber aplicado el algoritmo NCA.

Cabe destacar que escogiendo los 8 predictores con mayor peso tras haber aplicado el algoritmo NCA, se obtiene un modelo con mayor poder de predicción. En concreto, el modelo que proporciona los mejores resultados es Boosted Trees, del tipo Ensemble Learning, al cual se le ha aplicado la optimización bayesiana para obtener los valores óptimos de los hiperparámetros. Este modelo ha mostrado un 96,5% de precisión tras el entrenamiento. En la figura 6.9 se puede apreciar la matriz de confusión de dicho modelo, así como su curva ROC.

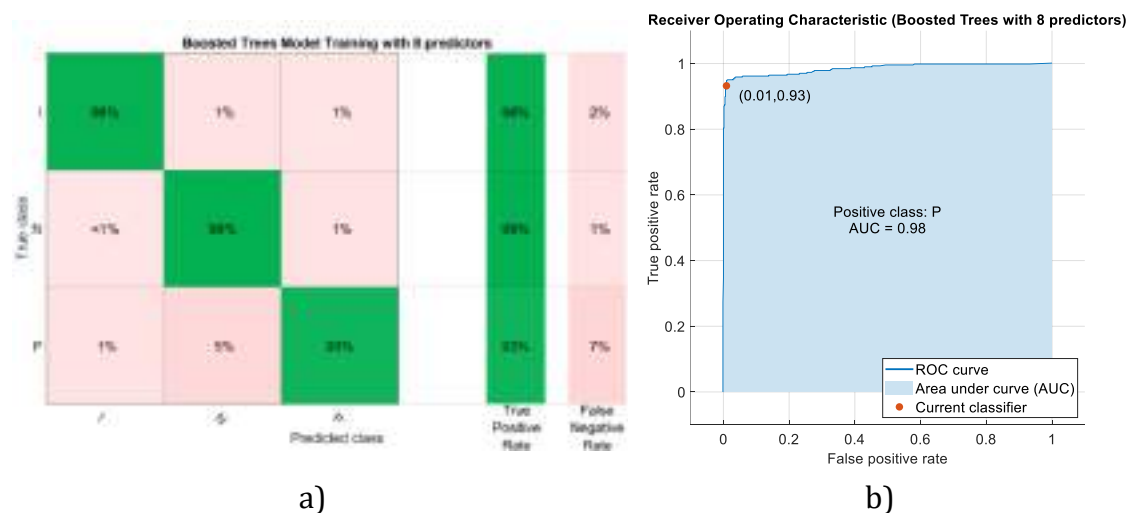


Figura 6.9. (a) Matriz de confusión del modelo Boosted Trees tras el entrenamiento utilizando los 8 predictores con mayor peso tras aplicar el algoritmo NCA. (b) Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y su respectiva área bajo la curva (AUC).



Por último, se llevó a cabo la validación del modelo Boosted Trees utilizando todo el espacio predictor y el modelo Boosted Trees utilizando solamente 8 predictores con el conjunto de datos destinado a este fin. Se comprobó que el primer modelo tiene una precisión global de 89,61% en la predicción del estado epiléptico frente a los nuevos datos, mostrando que la clase preictal tiene una sensibilidad del 82,1%. En la figura 6.10a se muestra la matriz de confusión como resultado de esta evaluación.

El segundo modelo (utilizando solamente 8 predictores) tiene una precisión global de 91,5% en la predicción del estado epiléptico frente a los nuevos datos, mostrando que la clase preictal tiene una sensibilidad del 85,4%. En la figura 6.10b se muestra la matriz de confusión como resultado de esta evaluación.

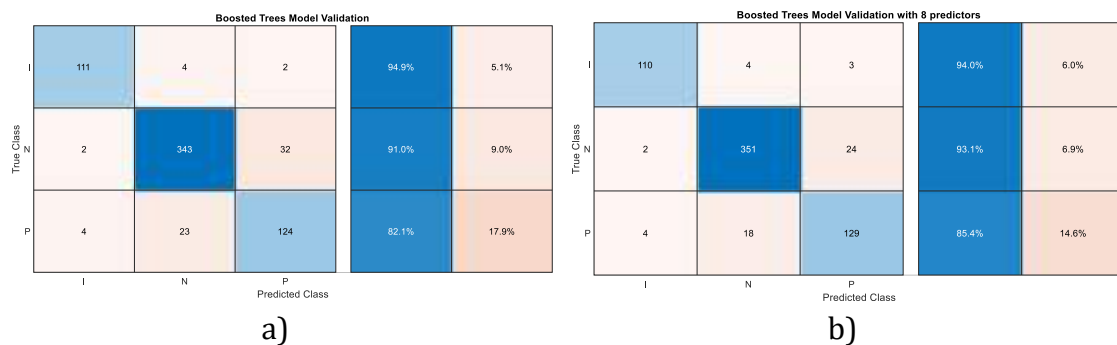


Figura 6.10. (a) Matriz de confusión del modelo Boosted Trees tras la validación. (b) Matriz de confusión del modelo Boosted Trees con 8 predictores tras la validación.

## 6.6 Discusión

En esta sección se discutirán los resultados presentados anteriormente. Además, se muestra una comparación entre el dispositivo propuesto en este trabajo y el propuesto en los trabajos [165] y [166].

A la vista de los resultados obtenidos tras aplicar el algoritmo NCA, se observa que las tres señales (ECG, PPG y EEG de oído) aportan información al modelo predictivo. En la figura 6.8 se destacan las 8 características más relevantes. Los parámetros: relación LF/HF, pHF y pLF tienen una importante contribución al

modelo, ya que según [188], durante la fase preictal se produce una disminución de la actividad vagal y un aumento de la actividad simpática. Según [189], los valores de entropía espectral para el estado ictal son mayores en comparación con los estados sanos, por lo que los parámetros de entropía media (canal 2 y 3) también parecen ser relevantes. Si se requiere una mayor optimización, se podrían excluir las variables que menos contribuyen a la predicción. De este modo, se reduciría el modelo y el tiempo de respuesta.

En cuanto a los resultados obtenidos en el entrenamiento, se eligió el algoritmo Boosted Trees basado en 8 predictores por ser el modelo con mayor precisión (96,5%). También se escogió el modelo Boosted Trees basado en todo el espacio predictor por tener una precisión similar y poder comparar ambos modelos. Sin embargo, el modelo KNN subespacial obtenido tras reducir el espacio predictor mediante el algoritmo PCA presentó una precisión del 89,9% al elegir los primeros 31 componentes principales, reduciendo así el espacio predictor en un tercio. Dado que el conjunto de datos disponible no es muy grande, no representa una mejora en términos de tiempo de entrenamiento y el modelo Boosted Trees basado en 8 predictores presentaba mayor precisión con un espacio predictor aún más reducido.

La figura 6.7a muestra la matriz de confusión del modelo Boosted Trees después de ser entrenado con todo el espacio predictor. Se puede apreciar una tasa de verdaderos positivos muy alta. En particular, la clase I (Ictal) tiene una tasa de verdaderos positivos del 97%, la clase N (normal) del 96% y la clase P (Preictal) del 94%. Por otro lado, en la figura 6.7b se puede observar que el área bajo la curva (AUC) para la clase Preictal es muy cercana a 1 (0,98) lo que significa que los resultados obtenidos en la evaluación son casi perfectos. Después de la validación del modelo Boosted Trees basado en todo el espacio predictor, como se puede ver en la figura 6.10a, se obtuvo una precisión menor que en el entrenamiento. En particular, la clase I (Ictal) tiene una tasa de verdaderos positivos del 94,9%, la clase N (normal) del 91,0% y la clase P (Preictal) del 82,1%. Cuando se realiza la validación con un conjunto de datos desequilibrado, se observa que el algoritmo confunde algunas instancias de la clase normal con la clase preictal y viceversa, ya que la gran mayoría de los falsos negativos obtenidos se deben a este motivo.

La figura 6.9a muestra la matriz de confusión del modelo Boosted Trees basado en 8 predictores después del entrenamiento. En ella se puede observar una tasa de verdaderos positivos muy alta. En particular, la clase I (Ictal) tiene una tasa de verdaderos positivos del 98%, la clase N (normal) del 99% y la clase P (Preictal) del 93%. Por otro lado, en la figura 6.9b se puede observar que el área bajo la curva (AUC) para la clase Preictal es muy cercana a 1 (0,98) lo que significa que los resultados obtenidos en la evaluación son casi perfectos. Después de la validación del modelo Boosted Trees, como se puede ver en la figura 6.10b, se obtuvo una precisión menor que en el entrenamiento. En particular, la clase I (Ictal) tiene una tasa de verdaderos positivos del 94,0%, la clase N (normal) del 93,1% y la clase P (Preictal) del 85,4%. Cuando se realiza la validación con un conjunto de datos desequilibrado, se observa que el algoritmo confunde algunas instancias de la clase normal con la clase preictal y viceversa, ya que la gran mayoría de los falsos negativos obtenidos se deben a este motivo.

En la tabla 6.4, se muestra una comparación entre el dispositivo propuesto en este trabajo y los propuestos en [165] y [166]. En esta tabla se recogen las características más interesantes de este dispositivo y se comparan con las obtenidas en diferentes enfoques del estado del arte de otros autores. Esta propuesta consiste en un dispositivo capaz de adquirir señales de ECG, PPG y EEG de oído. A partir de estas señales se ha desarrollado un modelo de Machine Learning basado en Boosted Trees con una sensibilidad del 85,4% de la clase preictal. Por otro lado, el dispositivo desarrollado en [165] sólo mide ECG y utiliza un control de proceso estadístico multivariante (MSPC) con una sensibilidad del 85,7%. En [166] no se ha desarrollado ningún dispositivo, pero se describe un modelo SVM basado en las señales de ECG y EEG obtenidas con un dispositivo médico no ambulatorio con una sensibilidad del 93,3%.

Este dispositivo y el propuesto en [165] tienen una sensibilidad muy similar. Sin embargo, la ventaja de nuestro dispositivo es que se basa en más señales que la señal de ECG. Teniendo en cuenta que el entorno ambulatorio no es un entorno controlado, como un centro hospitalario, y que el paciente realiza sus actividades diarias mientras se mueve, se generará algo de ruido en las señales, lo que empeora significativamente su calidad. De este modo, la información será más robusta para

clasificar el estado epiléptico cuando se produzcan artefactos, y se obtendrán mejores resultados.

Tabla 6.4: Comparación del modelo desarrollado con otros modelos de clasificación del estado epiléptico.

<b>Características</b>	<b>Este dispositivo</b>	<b>Dispositivo en [165]</b>	<b>Modelo en [166]</b>
Device	Sí	Sí	No
Wearable	Sí	Sí	No
Accuracy	85,4%	85,7%	93,3%
Algorithm	Boosted Trees	MSPC	SVM
Signal-based	ECG, PPG, Ear EEG	ECG	EEG, ECG

## 6.7 Conclusiones

Se ha probado un sistema capaz de registrar señales de electrocardiograma (ECG), fotopleletismograma (PPG) y electroencefalograma de oído (EEG) con pacientes epilépticos en un entorno clínico, obteniendo multitud de datos. Mediante el procesamiento de estos datos y el uso de técnicas de aprendizaje automático supervisado, se han desarrollado diferentes modelos predictivos capaces de clasificar el estado de la persona epiléptica en normal, preictal e ictal.

Aunque el dispositivo desarrollado se ha validado sólo en condiciones estáticas para compararlo con los datos clínicos, el modelo basado en Boosted Trees entrenado con 8 predictores ha obtenido una precisión de predicción del 91,5% utilizando sólo los datos proporcionados por el dispositivo wearable. Basándose en la precisión del modelo predictivo, el dispositivo desarrollado puede servir potencialmente como herramienta de apoyo para determinar el estado epiléptico y prevenir un ataque, mejorando así la vida de estas personas. Se pueden esperar más avances en esta tecnología probando el modelo desarrollado con pacientes epilépticos en entornos ambulatorios, y evaluando así la capacidad de predicción en el entorno habitual del paciente, así como el desarrollo de nuevos modelos más personalizables basados en el historial clínico de los usuarios.

# **Capítulo 7**

## **CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS**

---

## 7.1 Conclusiones

Las personas con epilepsia viven condicionadas por la posibilidad de un ataque epiléptico y sus posibles consecuencias, como accidentes, lesiones o incluso la muerte súbita inexplicable. Aunque en la actualidad se dispone de una gran cantidad de fármacos antiepilépticos y otros tratamientos más selectivos como la cirugía o la estimulación cerebral para tratar la epilepsia, un porcentaje considerable de pacientes no están controlados y continúan teniendo crisis epilépticas, limitando así su calidad de vida. Por este motivo, un dispositivo capaz de monitorizar el estado de salud del paciente y avisarle de un posible ataque epiléptico mejoraría la calidad de vida de las personas que padecen epilepsia.

Dado que la monitorización de las ondas de presión arterial proporciona información interesante sobre la función cardiovascular del paciente, se desarrolló un dispositivo no invasivo capaz de captar las vibraciones (ondas de presión) que produce la arteria carótida por medio de un sensor de presión encapsulado en una cúpula cerrada llena de aire. Cuando el dispositivo se coloca sobre la piel exterior cerca de la arteria carótida, las vibraciones de esta ejercen una deformación en la cúpula que, a su vez, provoca un aumento de la presión interior. Luego, el sensor dentro de la cúpula captura este aumento de presión. Combinando la onda de presión arterial obtenida con este dispositivo junto con la señal de ECG, es posible ayudar al cribado del sistema cardiovascular, obteniendo parámetros como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) y el tiempo de tránsito del pulso (PTT). Los resultados obtenidos muestran cómo se ha obtenido con gran calidad la onda de presión tanto de forma estática como ambulatoria, siendo capaz de discernir los puntos característicos de esta señal.

Por otro lado, se ha desarrollado un novedoso sistema de monitorización compuesto por diferentes sensores capaces de registrar de forma síncrona las señales de electrocardiograma (ECG), fotopletismograma (PPG) y electroencefalograma (EEG) de oído y almacenarlas para su posterior procesamiento y análisis en una tarjeta microSD. Este sistema se puede utilizar de forma estática y/o ambulatoria, proporcionando información sobre el estado de salud a través de características extraídas de la señal del EEG de oído y el cálculo de

la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el tiempo de tránsito del pulso. Dicho dispositivo también ha sido validado y comparado con otros sistemas comerciales obteniendo resultados similares en cuanto a la calidad de las señales obtenidas y la baja variabilidad de los parámetros calculados, incluso en condiciones ambulatorias. El dispositivo ha resultado servir como una herramienta de apoyo en etapas en las que se desea obtener los datos biomédicos en un entorno doméstico, obteniendo así un mayor conocimiento sobre el estado fisiológico y las actividades diarias de cada paciente de forma más personalizada.

Por último, el sistema de monitorización desarrollado ha sido probado con personas epilépticas en un entorno clínico. Mediante el procesamiento de estos datos y el uso de técnicas de aprendizaje automático supervisado, se han desarrollado diferentes modelos predictivos capaces de clasificar el estado de la persona epiléptica en normal, preictal e ictal. Posteriormente, se ha validado un modelo reducido basado en Boosted Trees, obteniendo una precisión de predicción del 91,5% y una sensibilidad del 85,4%. Así, en base a la precisión del modelo predictivo obtenido, puede servir potencialmente como herramienta de apoyo para determinar el estado epiléptico y prevenir una crisis, mejorando así la calidad de vida de estas personas.

## 7.2 Futuras líneas de investigación

Aunque se han llevado a cabo grandes avances con el desarrollo de esta tesis doctoral, todavía es necesario realizar mucho trabajo en este campo, ya que algunas de las líneas de trabajo han quedado abiertas. A continuación, se resumen en los siguientes puntos:

- Realizar una experimentación en un entorno doméstico con usuarios epilépticos y adquirir multitud de datos que permitan validar los modelos predictivos desarrollados, así como generar nuevos modelos mediante técnicas de Machine Learning.
- Integrar nuevos sensores que puedan ser relevantes en la predicción de crisis epilépticas.
- Desarrollar una aplicación que permita ejecutar en tiempo real los modelos predictivos obtenidos para así anticiparse a las crisis epilépticas.



# Capítulo 8

## PUBLICACIONES


---

## 8.1 Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer

**Zambrana-Vinaroz, D.;** Vicente-Samper, J.M.; G. Juan, C.; Esteve-Sala, V.; Sabater-Navarro, J.M. “Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer”. *Sensors* 2019, 19, 4311. <https://doi.org/10.3390/s19194311>

Article

# Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer

David Zambrana-Vinaroz <sup>1,\*</sup>, Jose Maria Vicente-Samper <sup>1</sup>, Carlos G. Juan <sup>1</sup>,  
Vicente Esteve-Sala <sup>2</sup> and Jose Maria Sabater-Navarro <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Neuroengineering research group, Miguel Hernández University of Elche, 03202 Elche, Spain; jose.vicentes@umh.es (J.M.V.-S.); carlos.juan01@umh.es (C.G.J.)

<sup>2</sup> Department of Software and Computing Systems, University of Alicante, 03690 Alicante, Spain; vesteve@ua.es

\* Correspondence: dzambrana@umh.es (D.Z.-V.); j.sabater@umh.es (J.M.S.-N.)

Received: 27 August 2019; Accepted: 2 October 2019; Published: 5 October 2019



**Abstract:** Blood pressure wave monitoring provides interesting information about the patient's cardiovascular function. For this reason, this article proposes a non-invasive device capable of capturing the vibrations (pressure waves) produced by the carotid artery by means of a pressure sensor encapsulated in a closed dome filled with air. When the device is placed onto the outer skin of the carotid area, the vibrations of the artery will exert a deformation in the dome, which, in turn, will lead to a pressure increase in its inner air. Then, the sensor inside the dome captures this pressure increase. By combining the blood pressure wave obtained with this device together with the ECG signal, it is possible to help the screening of the cardiovascular system, obtaining parameters such as heart rate variability (HRV) and pulse transit time (PTT). The results show how the pressure wave has been successfully obtained in the carotid artery area, discerning the characteristic points of this signal. The features of this device compare well with previous works by other authors. The main advantages of the proposed device are the reduced size, the cuffless condition, and the potential to be a continuous ambulatory device. These features could be exploited in ambulatory tests.

**Keywords:** blood pressure; carotid; dicrotic notch; dome; ECG; HRV; mechanical transducer; pressure sensor; PTT

## 1. Introduction

Blood pressure is a very important parameter for the screening of the circulatory system. As a matter of fact, it is one of the major cardiovascular complication factors, as the World Health Organization (WHO) pointed out that high blood pressure is the most common cause related to preventable death in developed countries [1]. It affects about one in four adults and provokes a life expectancy reduction of approximately 10–15 years [2]. Currently, the sphygmomanometer is used to measure blood pressure. It is a medical instrument used for indirect blood pressure measurement and can provide the measurement in millimeters of mercury (mmHg). To carry out the measurement, it is necessary to have an inflatable cuff system and a manometer [3]. However, in the clinical setting, when the patient is unstable and under vasoactive treatments, it is indicated to get access to the artery through a cannula and measure the blood pressure directly, as this allows to obtain data continuously and more precisely than using an indirect measurement (sphygmomanometer) [4]. Some of the methods and systems available in the market for directly analyzing the pulse wave are the following: PiCCO®(Pulsion) [5], PulseCO®(LiDCO) [6], or MostCare®(Vygon) [7].

On the one hand, the direct measurement is invasive, needing to cannulate an artery to provide for intraarterial pressure measurement. On the other, the indirect measurement is uncomfortable owing

to the bracelet being inflated and oppressing the patient, and it is not continuous. For these reasons, new techniques arise to carry out the continuous measurement of blood pressure in a more comfortable way [8]. Within these new techniques, a promising one is the use of photoplethysmography (PPG) signal to get the pulse transit time (PTT) [9].

It should be noted that PPG is an optical technique used to detect volumetric changes in the blood in the peripheral circulation. It is also used to analyze the blood pressure waveform. This technique relies on the principle that blood absorbs more infrared light than other tissues. The resulting signal contains important information about heart rate variability (HRV) or blood pressure, among others. These signals are of great importance for clinical applications such as physiological biomarkers monitoring, vascular assessment, or autonomic function analysis [10]. Many current devices use the PPG signal to carry out the calculation of the PTT signal [11,12].

PTT is the time interval of the propagation of the pulse wave between two arterial sites [13,14] and it gives an inversely proportional estimation of the blood pressure. This way, high blood pressure corresponds to high pulse wave velocity (PWV), which in turn implies low PTT value [15,16], as can be seen in Equation (1), with  $l$  being the vessel length. Thanks to the Moens–Korteweg equation, it is possible to establish the relationship between pulse wave velocity (PWV) and the modulus of elasticity of the artery  $E$ , the thickness of the arterial wall  $h$ , the diameter of the artery  $d$ , and the blood density  $\rho$  (Equation (1)). In the work of [17], a monitoring device based on the transit time of the pulse without bracelet (PTT) is proposed for ambulatory monitoring of blood pressure. For this purpose, the correlation of PTT and blood pressure was evaluated.

$$\text{PWV} = \frac{\Delta x}{\Delta t} = \frac{l}{\text{PTT}} = \sqrt{\frac{Eh}{\rho d}}. \quad (1)$$

A recognized family of systems used clinically for the analysis of the blood pressure waveform is SphygmoCor [18]. These devices use different techniques to perform blood pressure wave measurements (occlusive cuff, tonometry). SphygmoCor technology can obtain the pulse wave from the carotid and femoral arteries and estimates PWV from the delay between pulse waves on the carotid and femoral arteries with respect to electrocardiogram (ECG) [19,20]. In addition, over the past two decades, HRV has been extensively investigated and represents one of the most promising markers for cardiac autonomic nerve function. The heart rate variability is measured as the variation in the time interval from beat to beat [21].

The device presented in this article is part of a more complex system that monitors biomedical variables (ECG, accelerometer, galvanic skin response (GSR)) on an outpatient basis in patients suffering from epileptic seizures. Therefore, the device described aims to monitor cardiovascular variables such as ECG, PTT, and HRV. This article shows a device capable of recording the blood pressure wave in a non-invasive way, which can be used for ambulatory applications, using a mechanical transducer. In addition, it allows to calculate other cardiac system monitoring parameters such as HRV and PTT by combining this wave with the acquisition of the ECG signal. Next, in the materials and methods section, we will describe the characteristics of the proposed device. The materials used will be also shown, as well as the device operation and the process of acquisition of the pressure wave data. The results show how the pressure wave has been successfully obtained in the carotid artery area, discerning the characteristic points of this signal. In addition, the improvements of this device compared with other similar ones will be discussed.

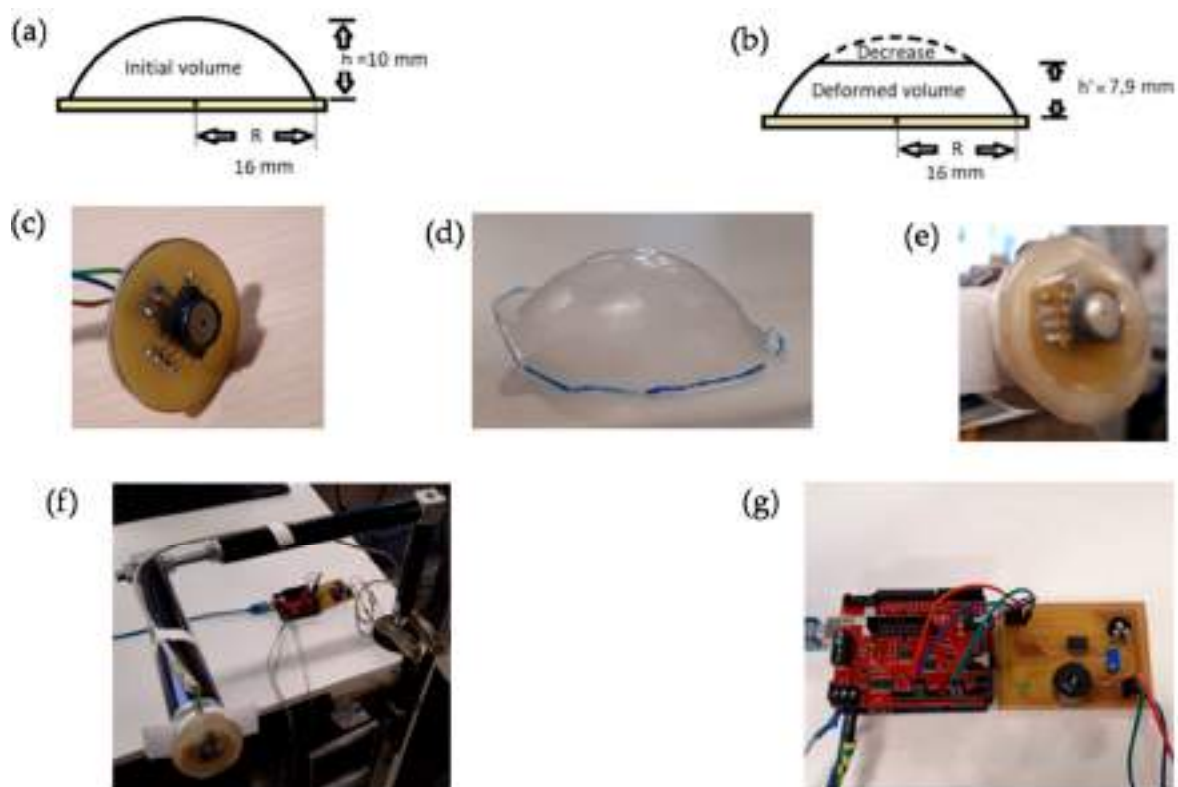
## 2. Materials and Methods

### 2.1. Device Description and Implementation

The device presented in this article is capable of capturing the vibrations (pressure waves) produced by the carotid artery in a non-invasive manner by means of a pressure sensor encapsulated in a closed dome filled with air and without using an occlusive cuff. By placing the device onto the

outer skin of the area of the carotid artery, the vibrations due to the blood pressure changes will exert a deformation in the dome. An increase in the inner pressure in the dome will consequently be given, which will be measured by the pressure sensor inside the dome. Thanks to these vibrations, it is possible to obtain an adequate resolution of the characteristic points of this wave comparable to the ones obtained with invasive devices.

The ratio of volumes and pressures between the dome in the initial position (without deformations) and the deformed dome can be obtained when it is placed in the area of the carotid artery exerting a constant force (Figure 1a,b). As the dome is a hemispherical cap, it is possible to obtain the initial volume of the dome ( $3.977 \text{ cm}^3$ ). The initial pressure inside the dome is 103.25 kPa. Knowing the deformation that occurs when the device is placed on the carotid area, as well as its resulting dimensions (shown in Figure 1b), the new volume of the dome can also be calculated (roughly  $3.767 \text{ cm}^3$  in the case shown). Later, the pressure reaching the air inside the dome is 109.05 kPa, obtained with the sensor inside the dome. That yields a 5.62% pressure change when the volume changes by 5.57%. Therefore, the pressure shows relative changes comparable to those from the volume, thus providing for a suitable transduction.



**Figure 1.** (a) Dome in the initial position without deformations; (b) deformed dome when it is placed in the area of the carotid artery; (c) printed circuit board (PCB) designed in order to acquire the pressure signal with the analog sensor MPXA6115A6U; (d) dome; (e) the dome glued onto the PCB; (f) fixed support system anchored to the table; (g) buzzer warning system.

The selection of a suitable sensor is crucial for this device, regarding the reduced space available. At the beginning, a digital pressure sensor was used, specifically the BMP280 model from Bosch. The main reasons for choosing this model were the small size of the sensor ( $2.5 \times 2.5 \text{ mm}^2$ ) and the ability to continuously record small pressure changes. In addition, it had the advantage of incorporating different communication protocols (I2C and SPI) that made it very easy to perform the reading of pressure values using a microcontroller. Despite all the ideal characteristics described, the maximum sampling frequency was very low (less than 30 Hz) for this application and there was not enough resolution to discern the different key points in a blood pressure wave.

We thus decided to choose an analog sensor (Figure 1c), specifically the model MPXA6115A6U from NXP, which provides a voltage signal as a function of the measured pressure. It has a sensitivity of 45 mV/kPa. The main disadvantage of this sensor is its size ( $10.5 \times 18 \text{ mm}^2$ ). With this sensor, an adequate resolution was obtained to discern the different key points in a blood pressure wave. Figure 1c shows the printed circuit board (PCB) that was designed to be able to acquire the pressure signal with the analog sensor.

The Arduino Uno microcontroller was used to read the voltage values provided by the analog sensor, related to the measured pressure values. One of the analog pins was used for such a purpose, setting the sampling frequency of the analog sensor to 2 ms ( $\sim 500 \text{ Hz}$ ). The voltage values were transformed to pressure values according to the sensor characteristics, and these pressure values were then stored for further treatment and analysis. The dome acts as a mechanical transducer, capturing the vibrations of the carotid artery. These vibrations increase the air pressure inside the dome and the pressure sensor is able to record the changes that occur. A 0.125 mm thick polypropylene sheet was used to design the dome. To give it the shape of a dome, first, a thin board was designed with a hole of a diameter slightly smaller (28 mm of diameter) than the size of the PCB (32 mm of diameter). In addition, a hemispherical piece was also designed with the desired shape of the dome. Then, with the sheet of polypropylene stretched over the hole in the board, a gentle pressure was exerted with the hemispherical piece, which was previously heated, pushing the polypropylene sheet through the hole to deform it and give it the desired dome shape (Figure 1d).

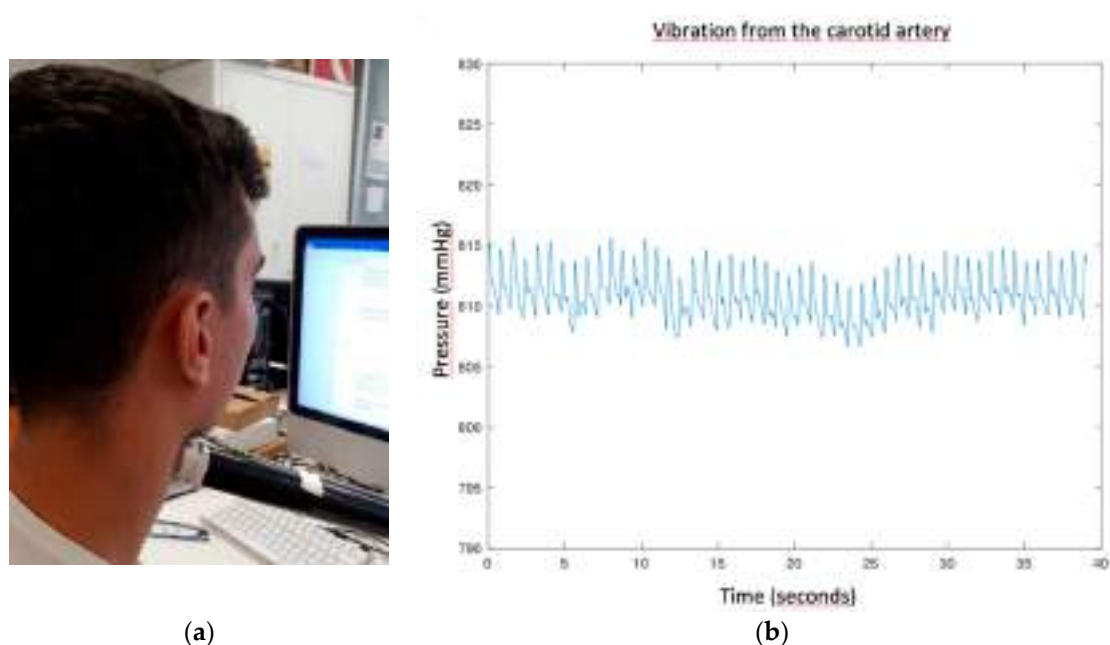
Later, the dome was glued onto the PCB perimeter by means of an epoxy resin consisting of epichlorohydrin and bisphenol A (Figure 1e). Owing to the small dimensions of the dome and the PCB, the epoxy was painstakingly applied with a needle to both the PCB and the dome, and then both pieces were stuck. Thanks to the shape of the dome, when it is finally sealed, the air remains inside. It should be noted that, to ensure the device was working properly, it was important to seal very well the joint between the dome and the PCB in order to prevent leaks. If there was any leakage, the pressure inside the dome would not increase suitably according to the carotid artery vibrations. The sensitivity of the mechanical transducer is approximately 38 mmHg/N.

With the dome being properly sealed, because the pressure values are obtained inside it, the pressure values will increase as a result of exerting a hand force when placing or holding the device to make measurements. Because of this reason, a fixed support system was anchored to a table, being the non-invasive device attached at the end of the support (Figure 1f). This way, the above-mentioned problem was avoided when coupling the device to the user's neck area, where the carotid artery is located. With this support, the user can move so that the device is finally placed in the right position in a comfortable way, avoiding the pressure fluctuations when holding it with the hand. It should be noted that the quality of the recorded signal will strongly depend on the proper placement of the device, as expected in these techniques [18–20]. The stronger the force exerted against the sensor, the higher the quality of the blood pressure wave. However, it is uncomfortable to feel the force of the sensor in the area of the carotid artery. Therefore, after a multitude of tests, it could be seen that when a pressure between 108 and 109 kPa was reached inside the dome, the exerted force was still comfortable, and the resolution of the wave was close to the optimal one. A buzzer warning system was implemented (Figure 1g), which warns when the pressure values recorded by the sensor are within a very limited range of 108 kPa to 109 kPa (810.06–817.56 mmHg). This ensures that the force exerted by the user against the device at the end of the support remains constant and is optimal. Therefore, when the measurements are being made correctly, a buzzer beep sounds.

Furthermore, the ECG signal is also acquired in the designed system through an Arduino module called e-Health [22]. The e-Health module is a system compatible with Arduino boards and is capable of acquiring different signals such as pulse, oxygen in blood (SpO<sub>2</sub>), airflow (breathing), body temperature, electrocardiogram (ECG), glucometer, galvanic skin response (GSR—sweating), blood pressure (sphygmomanometer), patient position (accelerometer), and muscle/electromyography (EMG). The ECG signal is recorded by means of three electrodes. This module makes use of all the

digital pins of Arduino; therefore, it was necessary to use an analog pin in order to control the buzzing system. To do so, an astable circuit was used thanks to the integrated circuit 555 (integrated circuit commonly used in the generation of timers, pulses, and oscillations) to generate an oscillatory wave that makes the buzzer sound. In addition, a BJT transistor (BD139) was used in saturation configuration to switch on and off the power supply for the circuit, as the analog output of the Arduino was not capable of reaching 5 volts, the minimum voltage needed for the proper functioning of the designed circuit.

Before the measurement, the support is adjusted to the proper position for each user, and then it is fixed. To carry out the measurements, the user approaches the device until the device touches the user's neck, as shown in Figure 2a. The combination of the fixed support and the buzzer system reduces the pressure fluctuations and achieves greater stability in the detection of the vibrations from the carotid artery, as shown in Figure 2b. In this picture, the plot of the pressure signal obtained from the vibrations recorded when a user was still and making the measurement is shown. It can be seen how the pressure remains within the targeted range (810.06–817.56 mmHg) throughout the whole measurement time. Consequently, this is translated into an improved signal quality by distinguishing the different key points in the blood pressure wave.



**Figure 2.** (a) Setup for carrying out pressure wave measurements; (b) stability in the pressure wave.

## 2.2. Validation of the Device

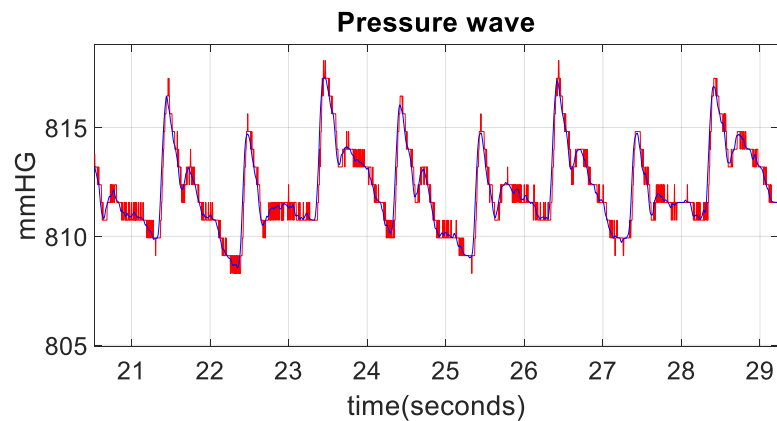
To assess the performance of the device, in this study, several sets of measurements were carried out with five healthy volunteers aged between 24 and 28 (Table 1 shows more information about the subjects). Each one of the users made five measurements lasting five minutes each, having five spare minutes between measurements. At the time of processing the data, they were processed independently to observe if there were significant changes.

**Table 1.** Information about the subjects.

Gender	Age (Years)	Weight (kg)
Female	28	65
Male	28	77
Male	27	82
Male	25	74
Male	24	76



After each measurement, once the pressure values were obtained using the Arduino microcontroller, these values were loaded into MATLAB environment running in a computer. In order to improve the obtained wave quality and eliminate the noise, the pressure signal was smoothed and filtered. In order to do this, a low-pass filter with a cut-off frequency of 10 Hz was digitally applied. Figure 3 shows the raw pressure wave in red and the pressure wave in blue after the smoothing and filtering.



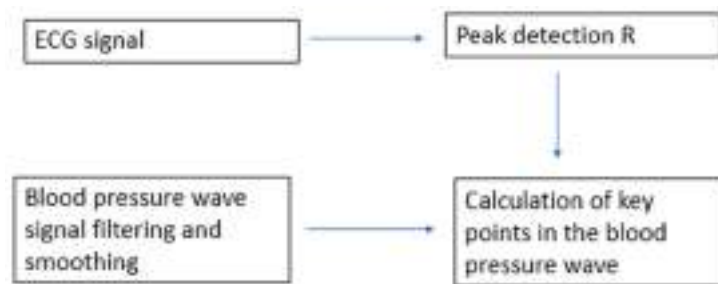
**Figure 3.** Raw pressure wave in red and smoothed and filtered wave in blue.

The blood pressure wave obtained has several key points corresponding to the phases of the cardiac cycle (systole and diastole). Systole is the contraction phase of the heart, where blood is pumped into the blood vessels, and diastole is the relaxation phase, which allows blood to enter the heart. The maximum pressure is obtained during the period of ventricular ejection, that is, in the systolic phase, whereas the minimum pressure is obtained at the final stage of diastole, prior to ventricular contraction. The dicrotic notch is the point that discriminates the passage from systole to diastole; this point corresponds to a transient increase in aortic pressure when the aortic valve is closed [23].

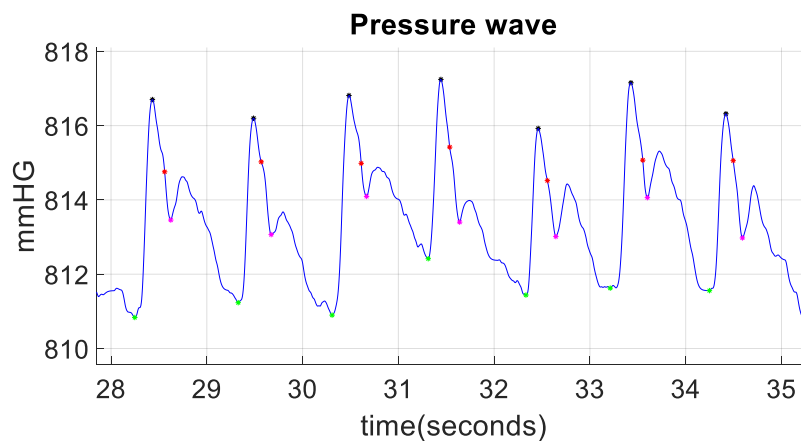
Given the importance of these points when analyzing a blood pressure wave, an algorithm was performed to identify diastolic points (pressure signal minima), systolic points (pressure signal maxima), and dicrotic notches (transient increase in aortic pressure). This algorithm, depicted in Figure 4, is based on the calculation of the so-called R points of the ECG wave (systolic points corresponding to the contraction phase of the heart) and, from these, the maximum pressure points of the blood pressure wave can be obtained, knowing that they will happen moments later. Once the maximum in the pressure wave has been identified, it is easy to obtain the other characteristic points, as they will happen milliseconds later. Figure 5 shows the diastolic points in green, the systolic points in black, and the dicrotic notches in magenta. Moreover, by identifying the points with the highest and lowest pressure, the difference in pressure between the systolic point and the next diastolic point can be easily calculated. With this calculation, it is possible to analyze the decay rate (relaxation time) of the pressure wave, that is, to identify the value and the time in which the pressure drops a certain percentage (adjustable) with respect to the maximum pressure. This parameter allows to see if the blood pressure curve always has the same slope, and to what extent it varies. Figure 5 shows these points in red and, in this case, they correspond to a drop of 30% with respect to the systolic pressure.

As discussed above, the proposed device is capable of obtaining the ECG signal by means of the e-Health module, with the help of three electrodes (positive, negative, and neutral) attached to the body and arranged as shown in Figure 6a. The objective of obtaining the ECG signal is to monitor the pulse transit time, as well as the heart pulse variability. For this reason, R peaks (heart contraction phase) of the ECG signal were computed. In addition, ECG signal acquisition also helps in discerning key points, as mentioned above. The top of Figure 6b shows the ECG signal in blue and the R points corresponding to systole in red, while the pressure wave is plotted at the bottom of the figure.

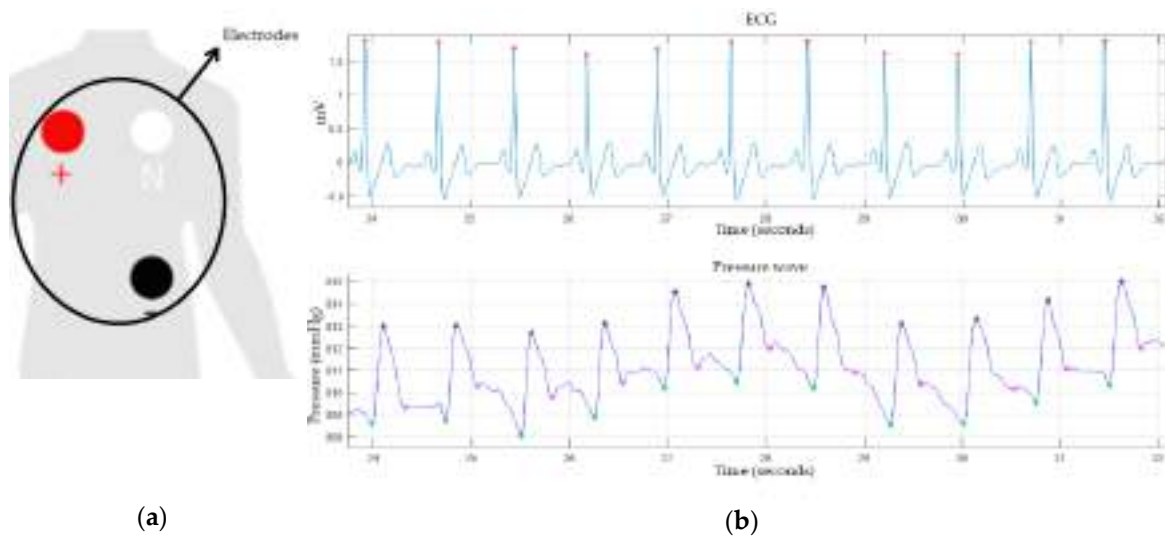




**Figure 4.** Algorithm used for the detection of key points of the blood pressure wave. ECG, electrocardiogram.



**Figure 5.** Key points of the blood pressure wave. Diastolic points in green, systolic points in black, dicrotic notches in magenta, and decay rate (30% pressure drops) in red.



**Figure 6.** (a) Electrode arrangement; (b) ECG signal acquired through e-Health (top) and pressure wave (bottom).

Once the R peaks of the ECG signal are detected, it is easy to obtain the variability of the cardiac pulse (HRV), as this parameter is defined as the variation in the interval from beat to beat. The R peaks are also required for monitoring the PTT, because this parameter is defined as the time interval of the propagation of the pulse wave between two arterial sites [24,25]. Effectively, in this work, the time it takes for the pressure wave to propagate from the heart to the carotid artery was measured. To do so, the time between the R peak of the ECG signal and the next maximum pressure point (systolic pressure) was computed, as shown in Figure 7.

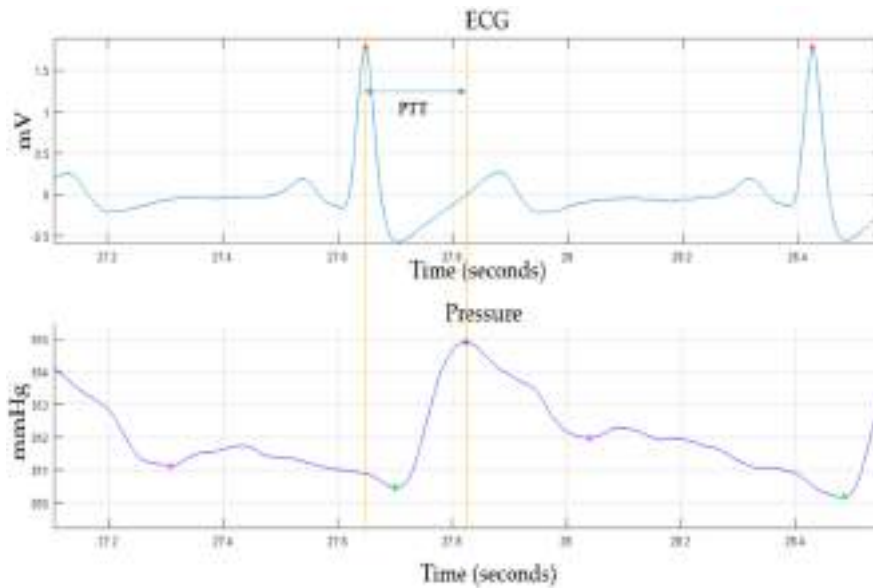


Figure 7. Pulse transit time (PTT).

When analyzing all the obtained data, this study has put the main focus on the pressure difference, decay rate, PTT, and HRV, plotted in Figure 8, for one of the volunteers making the measurements. In order to identify the average value of the pressure difference, the median was calculated (the blue line in the pressure difference plot in Figure 8a). This parameter was preferred instead of the mean owing to the noticeable influence of the extreme values on the mean. Thus, when the data do not show a normal distribution, the median provides a more robust estimator for the average value, which is relatively insensitive to the extreme values, making it more convenient in this case. As can be seen in Figure 8a, the values obtained from the pressure difference are close to the median, which means that the pressure difference does not vary excessively ( $\sim 5$  mmHg). As far as the decay time is concerned, it can be observed how more dispersed data are obtained, which means that the pressure wave curve does not always have the same falling slope. In the graphs in Figure 8b, it can be seen how the PTT values drop from 210 to 180 (change of 14%), which means a small change in the blood pressure. As for the HRV parameter, it does not change abruptly, which indicates absence of arrhythmias. These results are logical given that the volunteers were healthy and had no detected disorders.

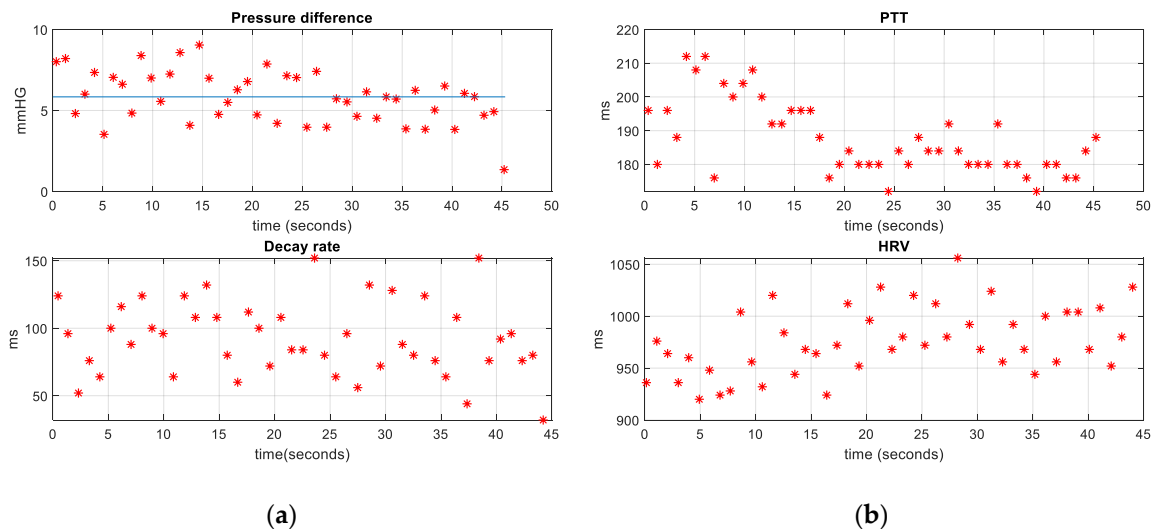
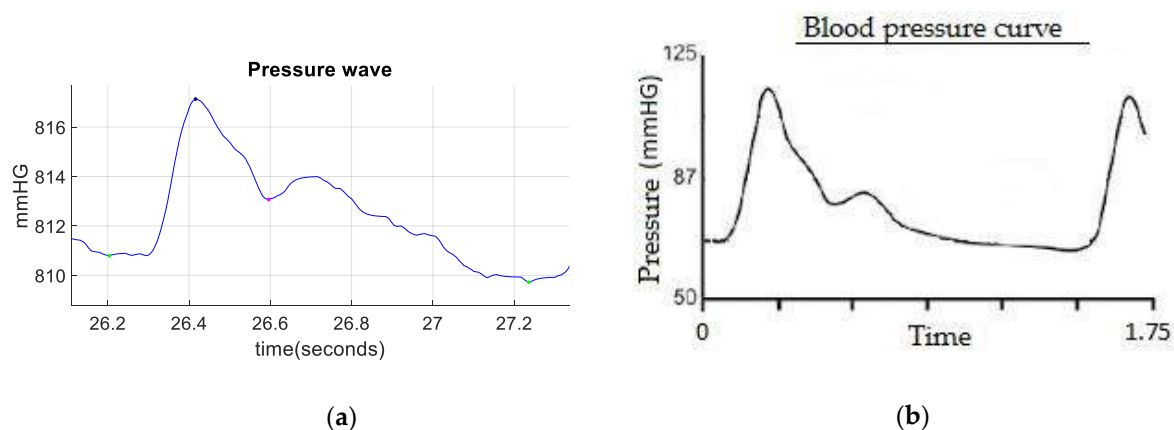


Figure 8. (a) Plots of pressure difference and decay rate against time; (b) plots of PTT and heart rate variability (HRV) against time.

### 3. Results

As shown throughout the paper, the pressure wave in the carotid artery can be successfully obtained non-invasively with the proposed device. The reliability of the device is acceptable, as can be inferred from Figure 9, as the shape of the obtained pressure wave is similar to the one obtained with a conventional invasive procedure. The morphology of the obtained signal can be seen in Figure 9a, which was taken in one of the tests performed with the volunteers. In it, the key points previously discussed can be discerned. With this wave, a rapid screening of the circulatory system can be made. This is especially useful in detecting the characteristic changes in the morphology of the arterial pressure wave owing to the arterial stiffness increase, which can be related to age as well as to numerous arterial alterations [26,27]. Compared with the blood pressure signal obtained in an invasive manner (using an intra-arterial catheter connected to a pressure transducer), shown in Figure 9b, the similarity of these waves is clear. The only difference between the two waves is that with the intraarterial pressure wave, the systolic and diastolic (maximum and minimum) blood pressure can be precisely known in a direct manner, making it easily monitorable in a clinical setting, whereas the system shown in this paper gives an indirect estimation of it. The main advantages of the proposed device are the reduced size, the cuffless condition, and the potential to be a continuous ambulatory device. Regarding the repeatability of the device, the narrow pressure range accepted (108 to 109 kPa) for the placement of the device and the buzzer with the aim of making sure this range is always met, allow to obtain a good repeatability, as the same conditions are ensured for all the measurements. This can be seen, for instance, in Figure 8a, given the low variations of the pressure differences obtained (~5 mmHg).



**Figure 9.** (a) Non-invasive blood pressure wave morphology; (b) invasive blood pressure wave morphology.

With this device, it is possible to obtain other cardiac system monitoring parameters such as heart rate variability and pulse transit time. As the pressure wave can be acquired by means of the proposed device, it is expected to be able to estimate blood pressure values with a previous calibration with a sphygmomanometer. Provided that both the placement and the force exerted against the sensor during the measurements are kept constant, the estimation of the values of the arterial pressure can be achieved.

In Table 2, a comparison between the proposed device in this work and the system proposed in the works of [17,28] is shown. This table gathers the most interesting characteristics of this device and compares them to the achievements from different state-of-the-art approaches by other authors. As can be seen, this proposal is not able to provide for blood pressure estimation (although it could do it indirectly, as discussed), but it does obtain HRV and provides for pressure waveform analysis. In addition, albeit the current implementation is not wearable, it is a relatively small device, and a wearable version could be easily developed in the future with a system to stably attach the device to the user's neck.

**Table 2.** Comparison of the proposed device in this work and the proposed in the works of [17,28].

Characteristics	This Device	Device in [17]	Device in [28]
Wearable	Currently not	Yes	Yes
Non-invasive	Yes	Yes	Yes
Small size	Yes	No	Yes
Blood pressure estimation	No	Yes	No
Stability	Yes	Yes	Yes
HRV	Yes	No	Yes
Pressure waveform analysis	Yes	No	No

#### 4. Discussion

Once the present device has been described, the results will be evaluated and compared with relevant studies. The device proposed in the work of [17] is wearable and noninvasive (PTT), it is the size of a bracelet, and it is capable of estimating blood pressure but not heart rate variability. The device proposed in the work of [28] shows some similarities with the one proposed in this work, although it has the advantage that it is totally wearable. In another paper [29], SphygmoCor Vx is proposed, which is a non-invasive system that measures the velocity of the pressure wave. This device has a great precision and capacity to perform the analysis of the pressure wave, although it is very bulky and not ambulatory. In Table 2, the advantages of the device in this work with respect to the above-mentioned devices are highlighted, with the ability to perform pressure waveform analysis being the most noticeable.

As has been shown, the device presented in this article is part of a more complex system that monitors biomedical variables (ECG, accelerometer, GSR) on an outpatient basis in patients suffering from epileptic seizures. The main advantages of the proposed device are the reduced size (compared with the works of [17,29]), the cuffless condition, and the potential to be a continuous ambulatory device. These features could be exploited in ambulatory tests.

With the obtention of the arterial pressure wave by means of the device, screening of the circulatory system can be made. It is thus expected that further progress will be made in this field and that the device described in this article will serve as a basis for monitoring and estimating blood pressure values (systolic and diastolic pressure) in a non-invasive way by correlating them to the parameters described in Figure 8. As future scope, the system presented in this work is expected to be tested with patients suffering from arrhythmias and changes in blood pressure, to assess its screening capabilities in a comprehensive manner. Improvements to the device are also foreseen, providing for wearable versions with even smaller sizes.

**Author Contributions:** Conceptualization, D.Z.-V. and J.M.S.-N.; methodology, D.Z.-V. and J.M.S.-N.; software, D.Z.-V.; validation, J.M.S.-N. and D.Z.-V.; formal analysis, D.Z.-V. and C.G.J.; investigation, D.Z.-V.; resources, D.Z.-V. and J.M.V.-S.; data curation, D.Z.-V.; writing—original draft preparation, D.Z.-V.; writing—review and editing, J.M.S.-N., C.G.J., V.E.-S., and D.Z.-V.; visualization, D.Z.-V.; supervision, J.M.S.-N. and D.Z.-V.; project administration, J.M.S.-N. and D.Z.-V.; funding acquisition, J.M.S.-N.

**Funding:** D.Z.V. thanks the economic support of the ACIF (subsidies for the recruitment of predoctoral research staff) program with the scholarship ACIF/2019/058. The work of J.M.V.-S. was supported by Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport (GVA) through FDGENT/2018/015 project. The work of C.G.J. was funded by the Spanish Ministry of Education, Culture, and Sport through the Research and Doctorate Supporting Program FPU, grant number FPU14/00401. This work was partially funded by Spanish Research State Agency and European Regional Development Fund through “Craneel” Project (DPI2106-80391-C3-2-R).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

#### References

1. Ezzai, M.; López, A.D.; Rodgers, A.; Vander Hoorn, S.; Murray, C.J. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* **2002**, *360*, 1347–1360. [[CrossRef](#)]

2. A Global Brief on Hypertension. World Health Organization. Available online: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf;jsessionid=DB8EACDFB98C92BB62F515584EC7F3FF?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf;jsessionid=DB8EACDFB98C92BB62F515584EC7F3FF?sequence=1) (accessed on 31 July 2019).
3. Gonzalez, M. Concordance analysis between manual and automatic sphygmomanometers used in a military unit, in rest and after a physical exercise. *Sanid. Mil.* **2018**, *74*, 13–19.
4. Mateu, A.; Ferrándiz, G.; Gruartmoner, J.; Mesquida, C.; Sabatier, Y. Techniques available for hemodynamic monitoring. Advantages and limitations. *Med. Intensiv.* **2012**, *36*, 434–444.
5. Liton, E.; Morgan, M. The PiCCO monitor: A review. *Anaesth. Intensive Care* **2012**, *40*, 393–409.
6. Hamilton, T.T.; Huber, L.M.; Jessen, M.E. PulseCO: A less-invasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **2002**, *74*, 1408–1412. [[CrossRef](#)]
7. Romagnoli, S.; Bevilacqua, S.; Lazzeri, C.; Ciappi, F.; Dini, D.; Pratesi, C.; Gensini, G.F.; Romano, S.M. Most care®: A minimally invasive system for hemodynamic monitoring powered by the pressure recording analytical method (PRAM). *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth.* **2009**, *1*, 20–27.
8. Ding, X. Continuous Blood Pressure Measurement From Invasive to Unobtrusive: Celebration of 200th Birth Anniversary of Carl Ludwig. *IEEE J. Biomed. Health. Inform.* **2016**, *20*, 1455–1465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Lazizzera, R.; Belhaj, Y.; Carrault, G. A New Wearable Device for Blood Pressure Estimation Using Photoplethysmogram. *Sensors* **2019**, *11*, 2557. [[CrossRef](#)]
10. Allen, J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol. Meas.* **2007**, *28*, R1–R39. [[CrossRef](#)]
11. Liu, S.H.; Cheng, D.C.; Su, C.H. A cuffless blood pressure measurement based on the Impedance plethysmography technique. *Sensors* **2017**, *17*, 1176. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Liu, Z.D.; Liu, J.K.; Wen, B.; He, Q.Y.; Li, Y.; Miao, F. Cuffless Blood Pressure Estimation Using Pressure Pulse Wave Signals. *Sensors* **2018**, *18*, 4227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Mukkamala, R.; Hahn, J.O.; Inan, O.T.; Mestha, L.K.; Kim, C.S.; Töreyn, H.; Kyal, S. Towards Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2015**, *62*, 1879–1901. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Rasool, A.; Rafiq, M.; Nasir, A.; Kashif, M. Continuous and Noninvasive Blood Pressure Estimation by Two-Sensor Measurement of Pulse Transit Time. In Proceedings of the 14th International Conference on Emerging Technologies (ICET), Islamabad, Pakistan, 21–22 November 2018; pp. 1–5.
15. Sharma, M.; Barbosa, K.; Ho, V.; Griggs, D.; Ghirmai, T.; Krishnan, S.K.; Hsiai, T.K.; Chiao, J.-C.; Cao, H. Cuff-Less and Continuous Blood Pressure Monitoring: A Methodological Review. *Technologies* **2017**, *5*, 21. [[CrossRef](#)]
16. Huynh, T.H.; Jafari, R.; Chung, W. Noninvasive Cuffless Blood Pressure Estimation Using Pulse Transit Time and Impedance Plethysmography. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2019**, *66*, 967–976. [[CrossRef](#)]
17. Zheng, Y.; Yan, B.P.; Zhang, Y.; Yu, C.M.; Poon, C.C. Wearable cuff-less PTT-based system for overnight blood pressure monitoring. In Proceedings of the 2013 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Osaka, Japan, 3–7 July 2013; pp. 6103–6106.
18. SphygmoCor. Available online: [http://www.atcormedical.com.au/download/Active/Research\\_Manual\\_\(CVMS\).pdf](http://www.atcormedical.com.au/download/Active/Research_Manual_(CVMS).pdf) (accessed on 26 August 2019).
19. Milan, A.; Zocaro, G.; Leone, D.; Tosello, F.; Buraioli, L. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies. *J. Hypertens.* **2019**, *37*, 1547–1557. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Fabian, V.; Matera, L.; Bayerova, K.; Havlik, J.; Kremen, V.; Pudil, J.; Sajgalik, P.; Zemanek, D. Noninvasive Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity by the Brachial Occlusion-Cuff Technique: Comparative Study. *Sensors* **2019**, *19*, 3467. [[CrossRef](#)]
21. Xie, G.L.; Wnag, J.H.; Zhou, Y.; Xu, H.; Sun, J.H.; Yang, S.R. Association of high blood pressure with heart rate variability in children. *Iran J. Pediatr.* **2013**, *23*, 37–44.
22. e-Health Sensor Platform V1.0 for Arduino and Raspberry Pi [Biometric/Medical Applications]. Available online: <https://www.cooking-hacks.com/documentation/tutorials/ehealth-v1-biometric-sensor-platform-arduino-raspberry-pi-medical/> (accessed on 31 July 2019).
23. Cymberknop, L.J.; Legnani, W.; Pessana, F.M.; Armentano, R.L. Procesamiento no lineal de señales cardiovasculares: marco conceptual para la detección de patologías. *Proyecciones* **2013**, *11*, 11–28.
24. Lin, W.; Wang, H.; Samuel, O.W.; Li, G. Using a new PPG indicator to increase the accuracy of PTT-based continuous cuffless blood pressure estimation. In *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2017**, 738–741.

25. Park, E.K.; Cho, B.H.; Lee, J.Y.; Lee, J.S.; Kim, I.Y.; Kim, S.I. Continuous measurement of systolic blood pressure using the PTT and other parameters. In Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference, Shanghai, China, 17–18 January 2006; pp. 3555–3558.
26. Zocalo, Y.; Bai, D.; Farro, I.; Torrado, J.; Farro, F.; Luis Armentano, R.; Lluberias, R. Presión aórtica central y parámetros de reflexión de onda: Importancia clínica y análisis de consistencias y discrepancias con niveles de presión periférica. *Rev. Urug. Cardiol.* **2012**, *27*, 418–430, [Spanish].
27. Wang, K.L.; Cheng, H.M.; Chuang, S.Y.; Spurgeon, H.A.; Ting, C.T.; Lakatta, E.G.; Yin, F.C.; Chou, P.; Chen, C.H. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J. Hypertens.* **2009**, *27*, 461–467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Kaisti, M.; Panula, T.; Leppänen, J.; Punkkinen, R.; Jafari Tadi, M.; Vasankari, T.; Jaakkola, S.; Kiviniemi, T.; Airaksinen, J.; Kostainen, P. Clinical assessment of a non-invasive wearable MEMS pressure sensor array for monitoring of arterial pulse waveform, heart rate and detection of atrial fibrillation. *npj Digit. Med.* **2019**, *2*, 39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. AtCor Medical, Inc. (USA). SphygmoCor Vx. Brochure 2005. Available online: [http://www.atcormedical.com.au/pdf/English/USA%20Letter/SphygmoCor%20Vx%20Datasheet%20DCN%20100516%20\(English\)%20USA.pdf](http://www.atcormedical.com.au/pdf/English/USA%20Letter/SphygmoCor%20Vx%20Datasheet%20DCN%20100516%20(English)%20USA.pdf) (accessed on 29 September 2019).



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 8.2 Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings

**Zambrana-Vinaroz, D.;** Vicente-Samper, J.M.; Sabater-Navarro, J.M. “Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings”. *Sensors* 2022, 22, 2900. <https://doi.org/10.3390/s22082900>



## Article

# Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings

David Zambrana-Vinaroz <sup>\*</sup>, Jose Maria Vicente-Samper  and Jose Maria Sabater-Navarro <sup>\*</sup>

Neuroengineering Biomedical Research Group, Miguel Hernández University of Elche, 03202 Elche, Spain; jose.vicentes@umh.es

<sup>\*</sup> Correspondence: dzambrana@umh.es (D.Z.-V.); j.sabater@umh.es (J.M.S.-N.)

**Abstract:** Epilepsy is a chronic disease with a significant social impact, given that the patients and their families often live conditioned by the possibility of an epileptic seizure and its possible consequences, such as accidents, injuries, or even sudden unexplained death. In this context, ambulatory monitoring allows the collection of biomedical data about the patients' health, thus gaining more knowledge about the physiological state and daily activities of each patient in a more personalized manner. For this reason, this article proposes a novel monitoring system composed of different sensors capable of synchronously recording electrocardiogram (ECG), photoplethysmogram (PPG), and ear electroencephalogram (EEG) signals and storing them for further processing and analysis in a microSD card. This system can be used in a static and/or ambulatory way, providing information about the health state through features extracted from the ear EEG signal and the calculation of the heart rate variability (HRV) and pulse travel time (PTT). The different applied processing techniques to improve the quality of these signals are described in this work. A novel algorithm used to compute HRV and PTT robustly and accurately in ambulatory settings is also described. The developed device has also been validated and compared with other commercial systems obtaining similar results. In this way, based on the quality of the obtained signals and the low variability of the computed parameters, even in ambulatory conditions, the developed device can potentially serve as a support tool for clinical decision-taking stages.

**Keywords:** ambulatory; artifacts; ear EEG; ECG; epilepsy; HRV; monitoring system; PPG; PTT; wearable



**Citation:** Zambrana-Vinaroz, D.; Vicente-Samper, J.M.; Sabater-Navarro, J.M. Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings. *Sensors* **2022**, *22*, 2900. <https://doi.org/10.3390/s22082900>

Academic Editors: Zaccaria Del Prete, Emanuele Piuze and Eduardo Palermo

Received: 4 March 2022

Accepted: 6 April 2022

Published: 9 April 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Epilepsy is a chronic disease with an enormous social and health impact. Its worldwide incidence is around 50 cases per 100,000 inhabitants every year [1]. Although a large number of antiepileptic medicines are now available, as well as other more selective treatments such as surgery or brain stimulation, a considerable percentage of patients are not fully under control yet, and they continue to have epileptic seizures.

The lack of predictability of seizures and their possible serious consequences is, therefore, a major limitation for the independence of people with epilepsy, and it greatly impacts their quality of life. For this reason, various technologies have been developed in recent years to detect epileptic seizures in the patient's usual environment. These technologies have the ability to provide a reliable clinical diagnosis through the collection of biomedical data about the patients' health over a certain period of time by means of portable ambulatory systems [2]. In this way, the hospitalization costs for patients can be reduced, and the health conditions can be monitored in a home environment, away from hospitals. In addition, they allow obtaining greater knowledge about the physiological state and the daily activities of each patient in a more personalized way [3].

The main characteristics of portable ambulatory systems are their small size and comfort for the patient, in addition to their main objective, which is to provide information about the user's health status through registered biomedical signals. Even though a



multitude of portable devices have been developed for ambulatory monitoring, there are certain limitations and challenges regarding the recording of biomedical variables in the patient's usual environment. Due to the fact that this environment is not a controlled scenario, such as a hospital center, and the patient carries out their daily activities while moving, some noise is generated in the signals, which significantly worsens their quality. In this sense, there can be two types of artifacts: physiological and non-physiological ones. The latter is caused by problems in the measurement equipment, such as power line interferences, whilst the former is caused by muscle activity, skin interference, or body movements [4,5].

Since the signals can be distorted by many artifacts which are not related to physiological conditions, this can sometimes lead to false diagnoses [6]. That is why noise filtering is a necessary step for the reliability of the data provided by these ambulatory systems. Although sometimes the noise spectrum is superimposed on the studied signal, considerably hindering its elimination, there are different signal processing techniques that can be helpful, such as digital filters, adaptive filters, wavelet transform, PCA and ICA [7–10].

Some of the most commonly involved biomedical signals when monitoring an epileptic patient are:

- **Electrocardiogram (ECG):** the electrical activity of the heart is measured since every time the heart beats, an electrical signal flows through it. In order to record this signal, electrodes are placed on the chest. Thanks to the ECG, several heart diseases such as arrhythmia or heart failure can be diagnosed [11].
- **Photoplethysmography (PPG):** this is a non-invasive optical technique that is used to detect changes in blood volume in the microvascular layer of the tissue [12]. Commonly, there are two configurations to obtain the photoplethysmography signal, one of them consisting of placing an LED diode on one side of the tissue and the photodetector on the other side of the tissue so that the photodetector measures the transmitted light. The other configuration consists of placing the LED diode and the photodetector on the same side of the tissue in such a way that the photodetector measures the reflection of light. PPG voltage signal is inversely proportional to the amount of blood flowing in the former case, and proportional in the latter case. Thus, this technique allows detection of the pulse wave that is transmitted through the blood vessels [13].
- **Electroencephalogram (EEG):** the electrical activity of the brain is measured. This signal is used to develop applications related to brain–machine interfaces. Some important applications are emotion recognition [14,15] neuromotor disorders [16,17] and brainwave-based control [18–20]. There are studies that have compared and validated the results obtained from neuropsychological tests of attention with attention level tests based on BCI systems [21]. The changes that occurred in the intensity of brainwaves of test subjects recorded while browsing different media content were analyzed in [22]. Apart from BCI systems, there are other methods of human-computer interaction, such as eye movement tracking [23]. These systems can be used in the analysis of programming technologies such as LINQ [24], thus allowing, the loading of cognition or source code and algorithm description tools for readability [25]. Moreover, EEG is an essential clinical tool to study and diagnose many neurological diseases, such as epilepsy [26,27]. In a conventional way, EEG signals are recorded by placing electrodes on the scalp. However, this is not practical for the acquisition of EEG in natural situations of daily life, in which the acquisition system must be portable, discreet and with minimal disturbance for the user. As a consequence, several ear-focused EEG solutions have been presented in recent years [28–31].

From these signals it is possible to extract information about the patient's health status by computing certain parameters. On the one hand, heart rate variability (HRV) is the physiological phenomenon of the variation in the time interval between each heartbeat, that is, the time between an R peak and the next one of the ECG signal. Similar to many other systems (renal system, digestive system, etc.), the cardiovascular system is linked to

the central nervous system [32]. Heart rate is under the control of the autonomic nervous system, which has a sympathetic and parasympathetic branch. In a condition of stress or illness, a predominance of the sympathetic nervous system arises that causes the electrical system of the heart to become unstable. Therefore, it is a marker of the relative activation state of the sympathetic-co-parasympathetic axis [33,34]. In addition, HRV parameters contain valuable information and can be used as a predictor of seizures [35,36].

Another important parameter is the pulse transit time (PTT), i.e., the time it takes for the pulse pressure waveform (PP) to propagate along the arterial tree. The PTT parameter is used as an indicator of blood pressure change [37,38]. This parameter is inversely proportional to blood pressure, because an increase in blood pressure causes the pulse wave to travel faster towards the measurement periphery, thus reducing the pulse transit time. However, when the blood pressure falls, the pulse transit time increases. It is noteworthy that seizure activity can cause both a decrease and an increase in blood pressure, probably due to stimulation or inhibition of the distinct central autonomic function by epileptic activity propagating to different neural networks of the central autonomic nervous system [39,40].

Regarding the parameters that can be used to obtain information from the EEG signal, numerous feature extraction techniques have been proposed, such as statistical features (mean, standard deviation, variance, skewness, kurtosis), spectral power, entropy, Fast Fourier Transform (FFT), Autoregressive Models (AR), Common Spatial Patterns (CSP), Spectral Graph Wavelet Transform (SGWT), Discrete Wavelet Packet Transform (DWPT), Hilbert Transform or Neural and Fuzzy Networks, as well as combinations of them [41–43]. There are multiple commercial ambulatory devices to obtain these signals. Smart wristbands or wristwatches, such as the AppleWatch® [44], can be used to measure the ECG signal, which is very comfortable for the user. However, these devices do not perform continuous signal monitoring. Another solution is the use of biopatches that are attached to the user's chest for ECG measurement, e.g., the Zio Patch [45]. This type of device performs continuous signal measurement, and it can even acquire other parameters. An example is the Max-ECG-Monitor [46], which, in addition to the ECG signal, measures the user's body temperature and motor activity. Another example of an ambulatory ECG signal measurement system is the chest bands, such as the Zephyr BioHarness [47]. These devices perform stable ECG measurement in ambulatory activities even during tasks where there is high physical intensity, and, similar to the previous ones, they can integrate the measurement of other biosignals of the user.

In order to obtain the PPG signal, there are solutions where the device also performs the measurement on the wrist, for instance, the AppleWatch® or the Fitbit Charge® [48], which also integrates the measurement of the electrodermal activity. There are also other devices that measure the PPG signal on the ear, for example, the Cosinuss° One [49], which uses the PPG signal to calculate the HR, or on the fingers, either by means of a clamp attached to a finger such as a pulse oximeter, for example, the Nellcor Portable from Medtronic [50], or by using a ring, such as the OURA device [51].

Finally, the available devices for the EEG measurement employ two main solutions to position the electrodes on the user's head: a helmet, such as the Emotiv EPOC FLEX [52], which supports up to 32 electrodes, or a headband, such as the NeuroSky MindWave [53]. The headband is less intrusive and is, therefore, more comfortable for the user. However, it is more sensitive to the user's movement. In addition, EEG measurement in the ear, either internally (by contacting the ear canal) or externally, has also been used recently. This solution requires fewer electrodes, and it thereby involves a considerably smaller measurement area than the traditional method. An example of this approach is the cEEGrid [54], which consists of a 10-electrode array manufactured using flexible printing technology that is placed around the ear. There is also another device in the format of an earpiece (MJN-Seras®) that can record and monitor brain activity through the ear canal. Thanks to the artificial intelligence algorithms embedded in this system, it can calculate the risk of a seizure at any time, indicating it to the patient by means of a color code [55].

There are also many research projects where devices for the measurement of these signals have been developed. For example, in work developed by Masihi et al. [56], a device for continuous ECG signal measurement was presented, where two dry electrodes were integrated into the fabric of a T-shirt, and the information was sent by wireless communication to a smartphone. Another example is the work developed by Fiege et al. [57], where the authors implemented an automatic seizure detection using the pulse transit time. In [58] Juez developed a wearable system with In-Ear EEG electrodes for the monitoring of brain activities for epilepsy. The work developed by Yamakawa et al. [59] presented a wearable epileptic seizure prediction system with machine-learning-based anomaly detection of heart rate variability.

Since there are no systems capable of measuring ECG, PPG and ear EEG signals simultaneously in a static and ambulatory manner, a novel monitoring system is proposed, consisting of different sensors capable of recording these signals and storing them for further processing and analysis in a microSD card. In the Section 2, the characteristics of the proposed device are described, as well as its design and implementation. Later, the processing techniques that have been carried out to improve the signals and the algorithms used to calculate the HRV and PTT parameters robustly in both a static and ambulatory environment will be shown. Finally, the results obtained will be shown, and the quality of the recorded signals and the variability of the statically computed parameters will be discussed and compared with the results obtained in ambulatory settings.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Device Description and Implementation

The ambulatory monitoring system has been designed by combining an OpenBCI board (for EEG signal acquisition) and the MAX86150 module (for ECG and PPG signals acquisition). The materials and implementation are described below.

#### 2.1.1. OpenBCI

The OpenBCI Cyton board (Figure 1) is an 8-channel neural interface used to measure and record electrical activity produced by the brain (EEG) [60]. A PIC32MX250F128B microcontroller is implemented on the board, providing plenty of local memory and fast processing speeds. In addition, the board contains:

- An integrated circuit developed by Texas Instruments for biopotential measurements with 24-bit resolution (ADS1299).
- A 3-axis accelerometer (LIS3DH).
- A module for storing data in a micro SD card.
- A radio module (to connect and communicate with a dongle connected to a computer or tablet). The application to communicate with OpenBCI is an open-source application written with Processing language.

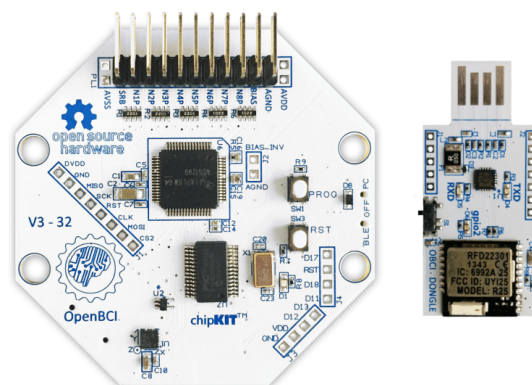
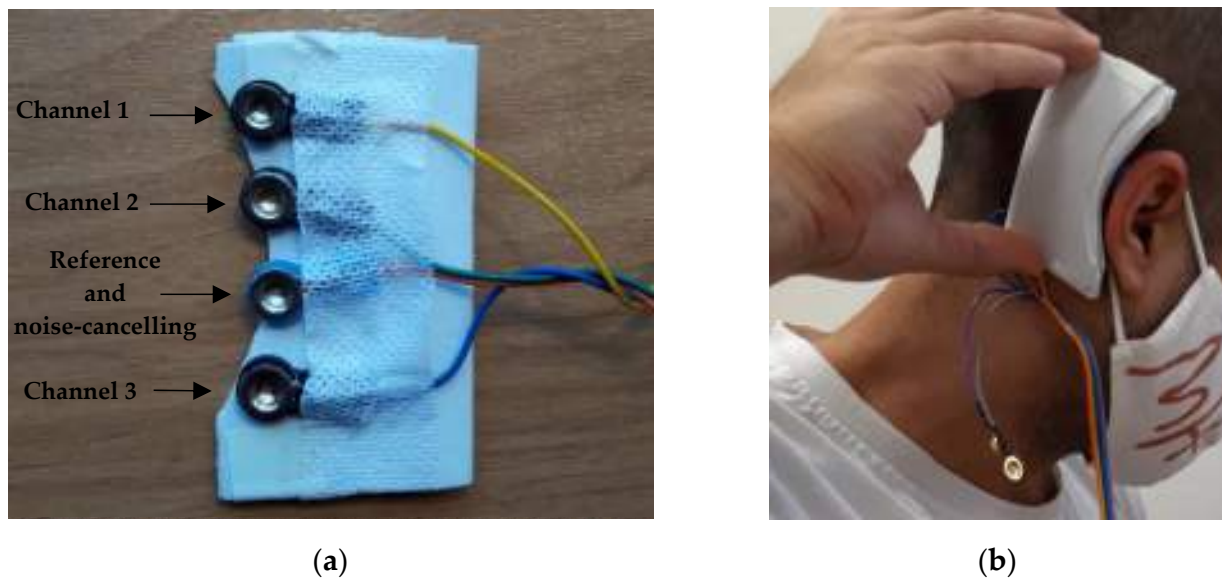


Figure 1. OpenBCI Cyton board and dongle.

It should be noted that the microcontroller (PIC32) operates at a voltage of 3.3 V, and it communicates with the rest of the on-board components (ADS1299, LIS3DH, microSD card) using the SPI communication protocol.

The use of the OpenBCI device for the acquisition of the EEG is highly sustained in the literature. For example, in [61], the design and evaluation of a high-fidelity prototype that wirelessly acquires the EEG signal by implementing an OpenBCI system are presented. In addition, Refs. [62,63] also provide an analysis of the quality of the acquired signals using the ADS1299 integrated circuit capable of recording EEG signals in uncontrolled environments.

In order to be able to acquire the EEG signal from the ear and subsequently record it with the OpenBCI system, an electrode array was designed and manufactured. Its shape was adapted for placement behind the right ear (temporal lobe). The array holder was made of EVA (ethyl vinyl acetate) rubber and incorporated the holders into which four gold cup electrodes (three channels + one reference and noise-canceling) were inserted. Two elastic fabric strips were used to hold the EVA holder in the right place so that the electrodes made sufficient contact with the skin to properly acquire the EEG signal from the ear. In this way, the holder was held in place by pressing the electrodes against the patients' skin. The gold cup electrodes used are reusable and designed to provide reliable signals. Figure 2a shows the electrodes that make up the array, and Figure 2b shows the placement of the flexible gold cup electrode array behind the ear.



**Figure 2.** (a) Flexible gold cup electrode array; (b) Placement of the flexible gold cup electrode array behind the ear. The electrode array is held in the right place by two elastic fabric strips.

### 2.1.2. MAX86150

Maxim Integrated's MAX86150 biosensor module [64] offers PPG and ECG measurements in a single integrated package with 16-bit resolution. The MAX86150 module combines internal LEDs, photodetectors, and an ECG Analogue Front-End (AFE) to provide highly accurate, low-power PPG and ECG signals acquisition. It was chosen because of its small dimensions (3.3 mm × 5.6 mm × 1.3 mm) and because it is capable of performing ECG signal acquisition with only two electrodes, thanks to the fact that the instrumentation amplifier in the MAX86150 has a high common-mode rejection ratio (CMRR). The MAX86150 operates on a supply voltage of 1.8 V with a separate power supply for the internal LEDs (3.3 V). Communication to and from the module is entirely via a standard I2C-compatible interface.

At the input of each of the electrodes (positive and negative), a low-pass passive  $R$ - $C$  ( $H(\omega)$ ) filter was implemented in order to eliminate the high-frequency components



associated with noise. For this purpose, a resistor ( $R$ ) with a value of  $50\text{ k}\Omega$  and a capacitor ( $C$ ) with a value of  $10\text{ nF}$  was used, resulting in a cut-off frequency ( $f_c$ ) of  $318.31\text{ Hz}$  as shown in the following Equations (1) and (2). This frequency is higher than the standard frequency spectrum of the ECG signal, which ranges from  $0\text{ Hz}$  to  $150\text{ Hz}$  [65].

$$H(\omega) = \frac{1}{1 + j\omega RC} = \frac{1}{1 + j\omega \times 50 \times 10^3 \times 10 \times 10^{-9}} \quad (1)$$

$$f_c = \frac{1}{2\pi RC} = \frac{1}{2 \times \pi \times 50 \times 10^3 \times 10 \times 10^{-9}} = 318.31\text{ Hz} \quad (2)$$

Figure 3a shows the circuit board of the MAX86150 module, highlighting its tiny size. A white housing for the printed circuit board was also designed (Figure 3b), which was placed on the wrist, and it was fixed with Velcro to measure PPG. In order to improve the comfort when recording the PPG signal on the wrist, the upper part of the housing was lined with EVA rubber.



(a)



(b)

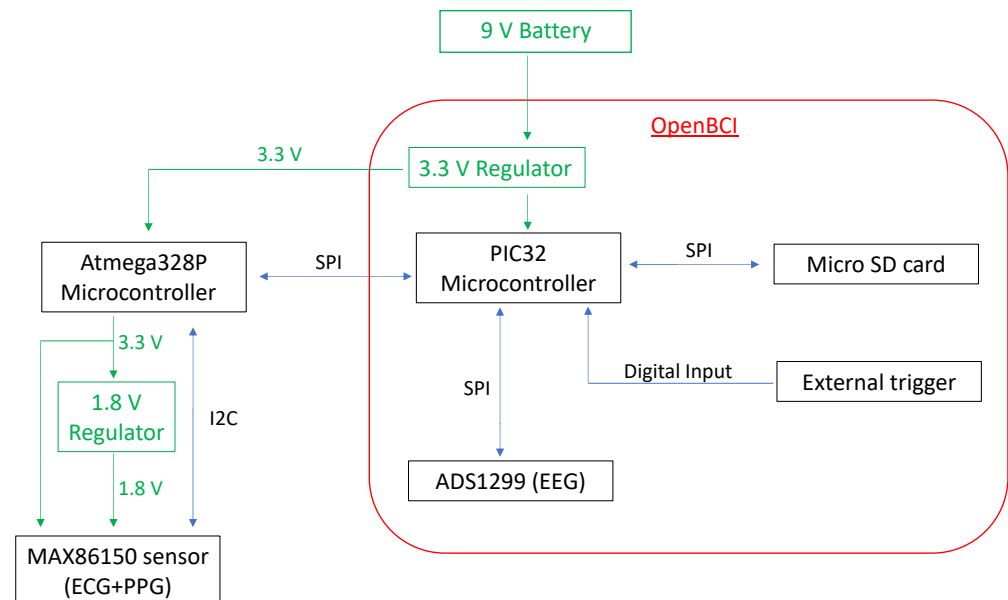
**Figure 3.** (a) MAX86150 sensor printed circuit board; (b) White housing for the MAX86150 module printed circuit board.

In addition, a black cable (power and communication) and two electrodes were attached to the chest for the purpose of ECG measurement. The chosen electrodes are disposable electrocardiogram electrodes in a circular shape ( $50\text{ mm}$  diameter) made of foam with a hook-and-loop connection. It is worthy to note their great durability and adherence thanks to their semi-liquid gel composition.

### 2.1.3. Ambulatory Monitoring System

As mentioned above, the ambulatory monitoring system was designed by combining an OpenBCI board (EEG) and the MAX86150 module (ECG and PPG). Since the PIC32 microcontroller on the OpenBCI board communicates using the SPI protocol and the MAX86150 integrated board can only communicate using the I2C protocol, direct communication is not possible. Thus, we decided to implement the communication between them by means of an Atmega328p microcontroller. In this system, Atmega328p microcontroller acts as master and communicates via the I2C protocol with the MAX86150 module, while it parallelly also acts as a slave (sending the information read by the MAX86150 module to the PIC32), and it communicates via the SPI protocol with the PIC32 microcontroller on the OpenBCI board, the latter being the master. In this way, the synchronization between the two modules is provided, which means that the information read by the sensors can be stored in the micro SD card on the OpenBCI board for subsequent analysis. The sampling frequency of the biomedical signals being monitored (ECG, PPG, and ear EEG) was set to

250 Hz. A button (external trigger) was added, which was connected to one of the digital inputs of the PIC32. When it is pressed, the system records and stores in the microSD card the external events, such as seizures, changes of activity that can trigger a seizure, etc. In this way, it is easier to differentiate and separate patient time periods and to relate the stored biomedical variables to the activities performed by the patient. Figure 4 shows the schematic diagram of the operation and communication of the designed monitoring system.



**Figure 4.** Schematic diagram of the operation and communication of the designed monitoring system.

The system was powered by a 9 V battery connected to the OpenBCI board by means of a switch to turn the system on and off. The OpenBCI board has a built-in 3.3 V regulator that supplies power to the PIC32 microcontroller and its respective integrated units and modules. This regulator also supplies power to the Atmega328P microcontroller, which in turn supplies power to the MAX86150 integrated unit and to another 1.8 V regulator, which is also used to supply power to the MAX86150 integrated unit (since it needs two levels of power to be able to obtain ECG and PPG simultaneously). In order to supply 1.8 V to the MAX86150 sensor, a small printed circuit board was designed, which had a 1.8 V voltage regulator and pull-up resistors to carry out the I2C communication between the MAX86150 and the Atmega328p microcontroller.

The PIC32 microcontroller stores the data in hexadecimal format in the microSD card in blocks, i.e., as the microcontroller receives the data from the sensors, the current data block is being built, and when the block is complete (512 bytes), the data are written to the file in the microSD card. In this way, the data are written efficiently, thus avoiding interruptions, delays, and loss of the acquired data.

A black case was designed in order to keep the whole system compact and portable. The OpenBCI board was attached to the housing with screws. Immediately below the board, there were the power supply for the system (9 V battery) and the Atmega328p microcontroller. On the lower part of the case, there were two Velcro strips so that they could be placed on a strap around the user's waist. As can be seen in Figure 5, a black cable comes out of the Atmega328p microcontroller (inside the black case) and communicates with the MAX86150 module (white case).



**Figure 5.** Black case in which the OpenBCI board is attached with screws and just below the board there are the power supply for the system (9 V battery) and the Atmega328p microcontroller. On the lower part of the case there are two Velcro strips so that it can be placed on a strap around the user's waist.

To manage the recording time of the monitoring system and to be able to observe the recorded signals, a digital tablet was used, which communicated with the monitoring system only by means of a Bluetooth dongle connected to the USB port. A graphical interface was used on the tablet to interact with the designed monitoring system (the options were: start, stop and resume recording and view recorded signals). However, to carry out ambulatory recordings, it was only necessary to select the time to be monitored (which can vary from a minimum of 5 min to a maximum of 24 h) and start the recording. The user could then move away from the tablet or even turn it off, and after the selected recording time has elapsed, the data would be stored in the microSD card.

The Graphical User Interface (GUI) provided by OpenBCI was used to develop a customized GUI. It was designed in Processing language, which is an open-source programming language and integrated development environment based on Java. As it is open-source, it could be modified and adapted according to the needs of the ambulatory monitoring system. Figure 6 shows the complete monitoring system, including the tablet.



**Figure 6.** Ambulatory monitoring system with the tablet.

As for the final arrangement of the monitoring system on the user, as mentioned above, the PPG sensor was attached to the wrist by a Velcro strap, the two ECG electrodes were placed on both sides of the chest, and the ear EEG array was attached behind the right ear by means of

two elastic fabric strips. The electronics housing is attached by Velcro to a strap at user's waist level. Figure 7 shows the final arrangement of the monitoring system on a user.



**Figure 7.** (a) Placement of each of the elements that make up the ambulatory monitoring system on the user; (b) Final arrangement of the ambulatory monitoring system on the user with clothing. It can be seen that the design is unobtrusive and produces practically no disturbance to the user's daily activities.

## 2.2. Static System Validation

In order to validate the data acquired by the monitoring system, tests were made with 5 healthy volunteers (Table 1). For assessment purposes, the data were recorded statically, with the volunteers sitting when there was no movement of the user's body; therefore, the noise-signal ratio is the lowest possible. The experimental procedure lasted for 20 min, and it was designed based on the advice of a neurology specialist. The involved activities were:

1. Eyes closed (15 min).
2. Opening and closing the eyes (1 min).
3. Hyperventilation, 15–20 breaths/min (3 min).
4. Light stimulation with open eyes, blinking at 2.5 Hz (1 min).

In order to validate and compare with other systems the signals recorded by the proposed device, two commercial devices were used in parallel during the experimentation. Firstly, Zephyr BioHarness [66,67] was used to acquire the ECG signal and to obtain the HRV values provided by the device at the end of the experiment. Secondly, the e-Health platform [68] was used to acquire the ECG and PPG signal.

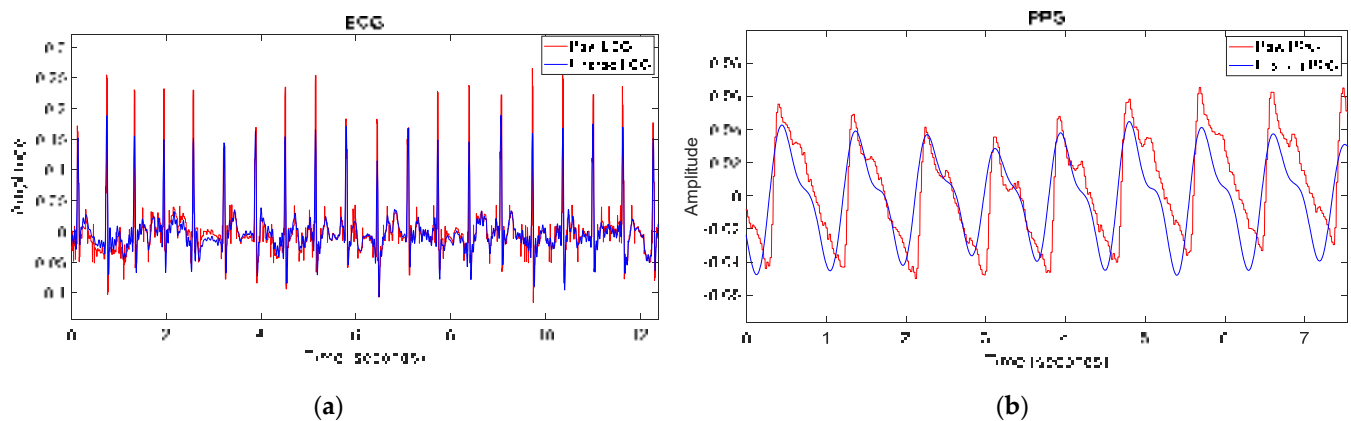


**Table 1.** Information about the subjects in the static system validation.

Gender	Age (Years)	Weight (kg)
Male	26	78
Male	29	65
Female	24	63
Male	47	80
Female	23	65

### 2.2.1. Signal Processing

Once the recordings had been fulfilled, the data stored in the microSD card in hexadecimal format in a text file were converted into signed decimal values and analyzed using Matlab software. In order to improve the quality of the signals and eliminate the possible noise, the signals were filtered. For the ECG signal, a bandpass filter from 0.4 Hz to 20 Hz was implemented with subsequent smoothing. Figure 8a shows the raw ECG signal in red and the filtered signal in blue. As shown, the obtained signal is devoid of noise and has a better quality. Regarding the PPG signal, a bandpass filter from 0.4 Hz to 3 Hz was used. Figure 8b shows the raw PPG signal in red and the filtered signal in blue. As it can be seen, the signal obtained is smoother, and the undesired small peaks in the raw signal have been eliminated.

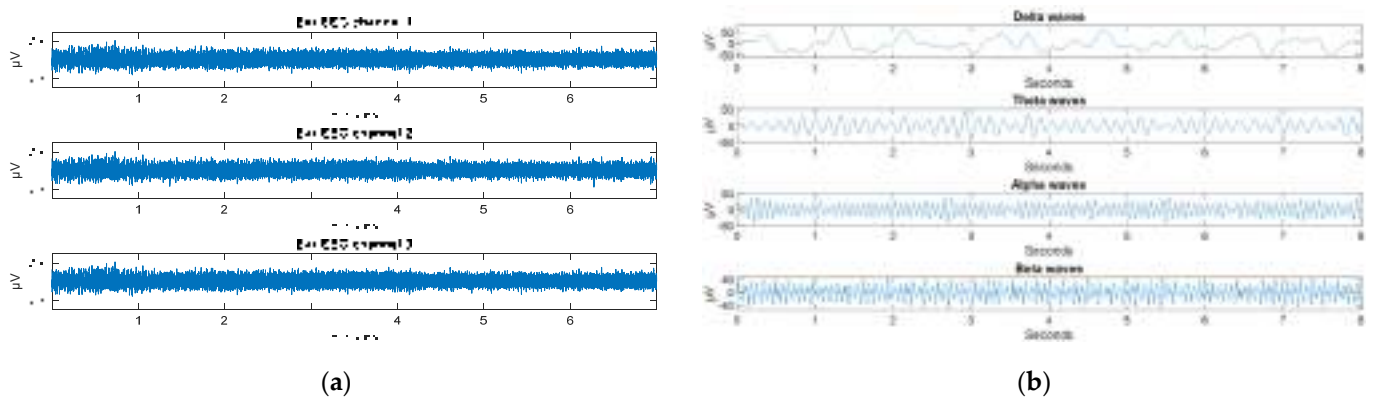


**Figure 8.** (a) Raw ECG signal in red and the filtered signal in blue; (b) Raw PPG signal in red and the filtered signal in blue.

From ear EEG signals, changes in brain activity can be obtained accurately, detecting different levels of stress, sleep or concentration. These signals can be broken down into four frequency components associated with mental levels [69,70]:

- Delta waves (<4 Hz): these ones have the largest wave amplitude and are related to deep sleep.
- Theta waves (4–8 Hz): these ones are related to internal cognitive tasks, imaginative abilities, reflection and sleep.
- Alpha waves (8–13 Hz): these ones predominate when the Central Nervous System is at rest, relaxed but awake and attentive.
- Beta waves (13–30 Hz): these ones are associated with external cognitive tasks, and activities related to concentration, such as solving a mathematical problem.

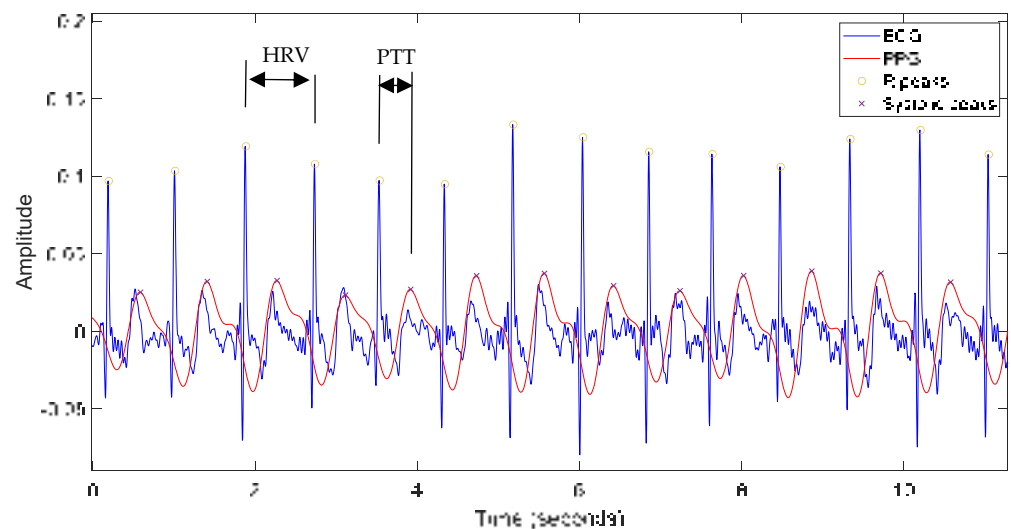
For each one of the 3 ear EEG signals obtained, first, a notch filter was used at 50 Hz (to remove any electrical interference), and then the signal was bandpass filtered from 0.5 Hz to 80 Hz. The ear EEG signals were then further bandpass filtered in a second stage to obtain specific information about the different waves that make them up: Delta, Theta, Alpha, and Beta waves. Figure 9a shows the three channels of the ear EEG signal, already filtered in first stage, whereas Figure 9b shows the different waves that make up a channel of the EEG signal from the ear, filtered in the second stage.



**Figure 9.** (a) Each of the filtered channels of the ear EEG signal; (b) Different waves that make up a channel of the EEG signal from the ear.

### 2.2.2. Calculation of HRV and PTT Parameters

Once the signals had been filtered, the heart rate variability (HRV) and the pulse transit time (PTT) were obtained from the ECG and PTT signals. As shown in Figure 10, the HRV parameter is obtained from the ECG signal by calculating the time between the R-peaks. In order to calculate the PTT parameter, it is necessary to measure the time between the R-peak of the ECG signal and the next peak in the PPG signal. In order to determine when these peak values are reached, the derivatives of both signals are calculated, and when they reach a certain pre-set threshold, a peak is detected. This can be performed because both the R-peak of the ECG signal and the maximum value of the PPG signal is reached with a steep slope due to the systolic phase of the cardiac cycle [71]. Figure 10 shows the filtered ECG signal (in blue) and the filtered PPG signal (in red) and the definition of the HRV and PTT parameters. Both of them are usually calculated in milliseconds.



**Figure 10.** Filtered ECG signal (in blue) and filtered PPG signal (in red) for 10 s. HRV parameter is obtained from the ECG signal by calculating the time between the R-peaks. To calculate the PTT parameter, it is necessary to measure the time between the R-peak of the ECG signal and the next peak in the PPG signal.

### 2.3. Ambulatory System Validation

Once the static validation of the monitoring system had been carried out and the correct acquisition of the signals under study had been verified, the ambulatory validation of the system was performed. The aim of this validation was to assess the correct elimination of possible artifacts (movements) that may interfere with the proper acquisition of the

involved signals (ECG, PPG, and ear EEG). For this purpose, recordings were made with 10 healthy volunteers (Table 2). The total duration of the ambulatory experimentation was set to 30 min, divided into the following everyday tasks:

1. **Have a snack (3 min):** The user has a snack while sitting on the chair. During this activity, due to chewing, artifacts are likely to occur in the ear EEG signal.
2. **Brushing teeth (3 min):** The user is standing while brushing his teeth. Due to hand movements, artifacts in the ECG and PPG signal may appear.
3. **Combing the hair (3 min):** The user is standing and combing their hair. Again, the hand movements can lead to artifacts in the ECG and PPG signal.
4. **Outdoor walk with concentration activity (7 min):** The user takes a walk outdoors during the day. At the same time, the user has to memorize sequences of numbers told by another person while walking. The walking movement might yield artifacts in all signals. In addition, it could increase the user's heart rate.
5. **Read a book in silence (3 min):** The user is sitting and reading a book in a silent atmosphere. This activity is intended to keep the user relaxed and so that the signals are recorded free of artifacts.
6. **Power walking (8 min):** The user goes for a walk again, but this time faster. This circumstance may increase both the signal artifacts due to movement and the heart rate.
7. **Doing a sudoku (3 min):** The user is sitting and doing a sudoku. The aim of this activity is to keep the user concentrated and to so that a lower heart rate is registered. In addition, when performing a concentration task related to a mathematical problem, it should be possible to observe how beta waves predominate in the ear EEG signal.

**Table 2.** Information about the subjects in the ambulatory system validation.

Gender	Age (Years)	Weight (kg)
Male	24	90
Male	26	78
Female	25	65
Male	41	72
Female	23	65
Male	24	78
Male	47	80
Female	23	56
Female	24	63
Male	29	65

### 2.3.1. Signal Processing

Since the signals are acquired in an ambulatory environment where there are a number of events and circumstances that can potentially increase the noise-to-signal ratio, more sophisticated signal processing methods are required. The processing carried out to improve the quality of each of the signals studied (ECG, PPG, and ear EEG) is described below.

In order to improve the quality of the raw ECG signal recorded in ambulatory settings, a bandpass filter was implemented from 0.4 to 80 Hz. Then, an IIR (Infinite Impulse Response) notch filter was implemented to remove the noise associated with the alternating current (50 Hz). Later, Matlab's Wavelet Toolbox [72] was used to perform a 10-level wavelet decomposition of the signal using the Daubechies wavelet of order 6 and then subtracting it from the original signal. Finally, a smoothing of the signal was performed. As for the PPG signal, a 1 to 2 Hz bandpass filter followed by a moving median filter of order 15 was implemented. Hence, small peaks caused by motion artifacts are eliminated, and it is possible to accurately calculate the systolic peaks in the PPG signal. In order to remove artifacts in the EEG signals from the ear, a bandpass filter was first implemented from 0.5 to 40 Hz, and the trend of the signals was subtracted to remove possible deviations. Then, the wavelet-enhanced ICA (wICA) method presented in [73] was applied. This

algorithm is based on independent component analysis (ICA) and makes use of wavelet thresholding. Specifically, the algorithm follows the next steps:

1. Apply a conventional ICA decomposition to raw EEG, thus obtaining the mixing matrix  $M$  and  $N$  independent components  $\{s_1(t), s_2(t), \dots, s_N(t)\}$ .
2. Wavelet transform components obtaining their representations  $\{W(j, k)\}s_i$ .
3. Threshold the wavelet coefficients, i.e., set  $W(j, k) = 0$  for those that are higher than the threshold,  $|W(j, k)| > K$ .
4. Inverse wavelet transform of the thresholded coefficients  $W(j, k)$  thus recomposing components consisting sources of the neural origin only  $\{n_i(t)\}$ .
5. Compose wICA-corrected EEG:  $X(t) = M \cdot [n_1(t), n_2(t), \dots, n_N(t)]^T$ .

After obtaining the processed EEG signals, they were segmented into 20-s time windows with an overlap of 50% in order to extract some parameters for each window from each signal. For each window, the following parameters were calculated: statistical features (mean, standard deviation, variance, skewness, and kurtosis), entropy, and the power spectrum density (PSD) (obtained by pburg [74] in Matlab). Furthermore, the three ear EEG channels were again bandpass filtered in a second stage to obtain information about the different waves that make up the signal (Delta, Theta, Alpha, and Beta waves).

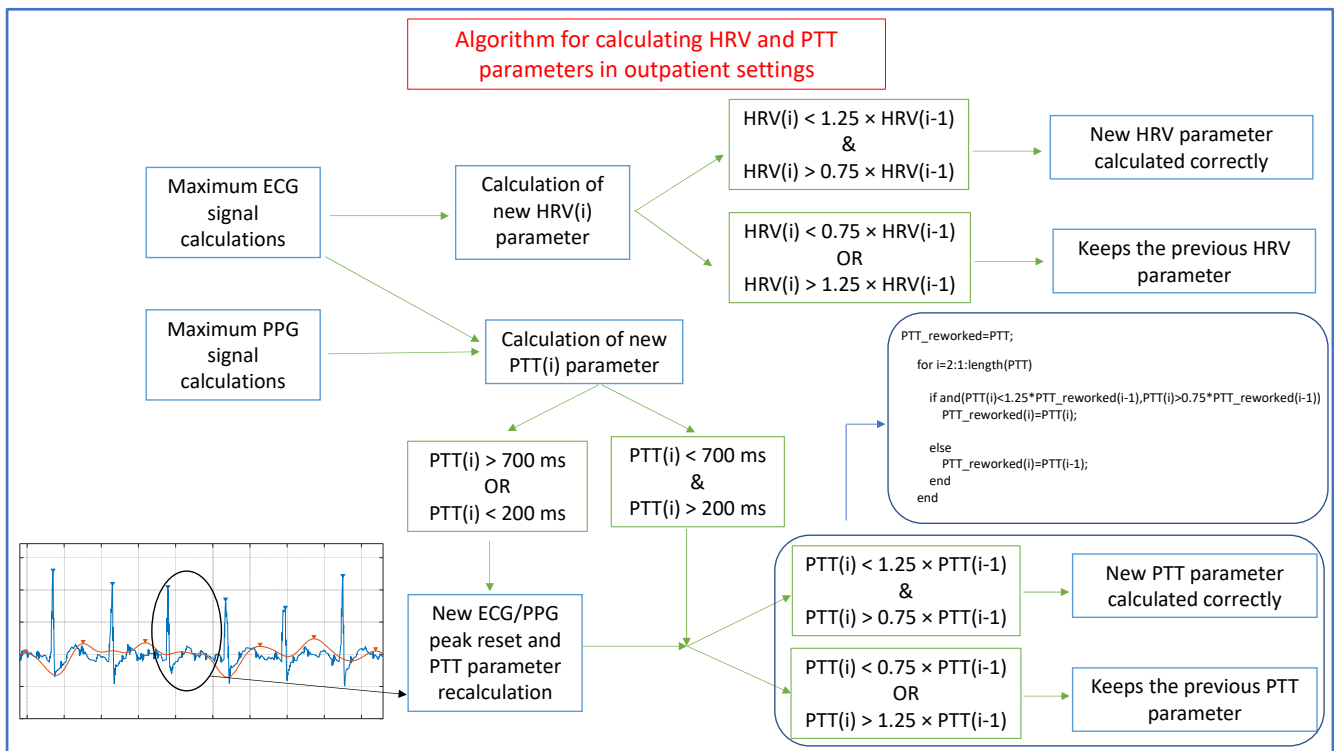
### 2.3.2. Calculation of HRV and PTT Parameters

Due to artifacts originating in the ambulatory environment, it is possible that sometimes the noise may be so noticeable that it interferes with the integrity of the studied signals. In this case, false peaks are likely to be detected, such as spurious R-peaks in the ECG signal or systolic peaks in the PPG signal [75]. Therefore, it is necessary to implement a robust algorithm that allows us to discern when a false peak has been detected. In [76], an algorithm based on a time-varying threshold and a novel classification scheme capable of detecting abnormal heartbeats with high accuracy were presented. However, to the best of our knowledge, there are no existing algorithms that are simultaneously capable of accurately detecting and correcting erroneous HRV and PTT parameter values. We hereby propose one.

The proposed algorithm for calculating the HRV parameter consists of computing the maximums of the ECG signal by calculating the derivative of this signal (as shown in the static validation). The new value of each parameter is then calculated and checked to ensure its proper value. For this purpose, the algorithm checks that the new value shows a variation of a maximum of  $\pm 25\%$  with respect to the previous value for the same parameter. If this condition is not met, the value of the previous HRV parameter is maintained.

Regarding the calculation of the PTT parameter, the algorithm consists of obtaining the maximums of the ECG and PPG signals by calculating the derivative of these signals in order to calculate a new PTT value. When detecting the peaks of both signals, it is highly probable that they do not coincide due to the existence of false or undetected peaks. If the value of this new parameter is greater than 700 milliseconds or smaller than 200 milliseconds (values outside the normal range in healthy patients), it means that a peak has been missed or a false peak has been detected. In this case, a local ECG/PPG peak readjustment is performed, and the PTT parameter is recalculated. Then, the algorithm verifies that the new parameter has a maximum variation of  $\pm 25\%$  with respect to its previous value, as before. Again, if this condition is not met, the value of the previous PTT parameter is maintained. It should be noted that these maximum percentage variations can be customized and adjusted after calibration.

Figure 11 depicts the algorithm for calculating the HRV and PTT parameters in outpatient settings. An inset showing the ECG and PPG signals is also shown, and an example can be observed where a systolic peak is not detected in the PPG signal, and, therefore, a local readjustment of the ECG and PPG peaks is necessary. In addition, the code devoted to checking that the new PTT parameter has a maximum variation of  $\pm 25\%$  with respect to its previous value is also shown.



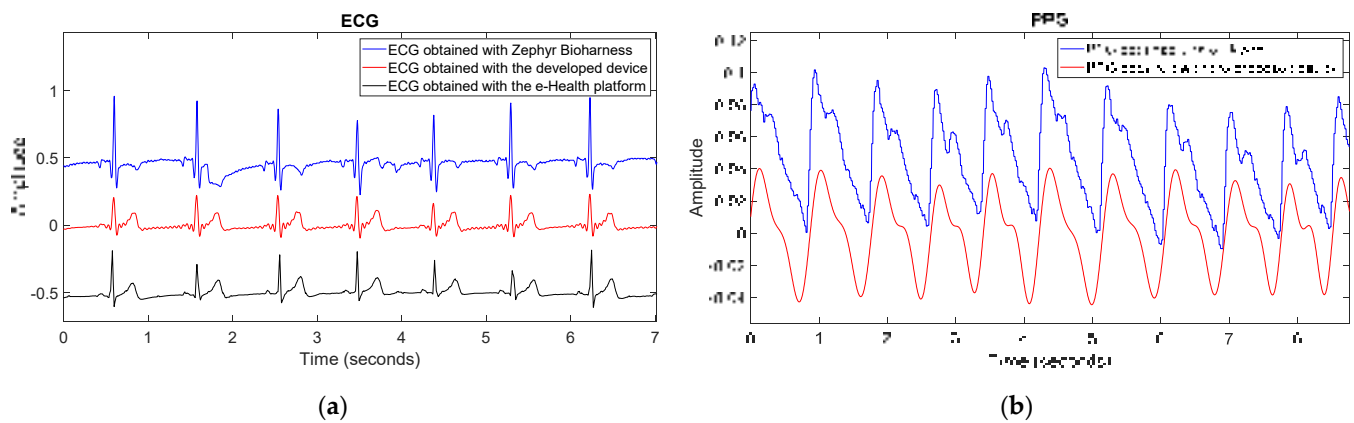
**Figure 11.** Schematic of the algorithm for the calculation of the HRV and PTT parameters in the ambulatory validation of the monitoring system. The lower left corner shows an example where a systolic peak is not detected in the PPG signal and therefore a local readjustment of the ECG (blue) and PPG (red) peaks is necessary.

### 3. Results

The validation and comparison of the proposed device with the commercial Zephyr BioHarness and the e-Health platform under static conditions is shown below. In addition, the results of applying the artifact removal techniques to the recorded signals in the ambulatory setting are also shown. Furthermore, the variation of the parameters in the static and dynamic validation of the device will be observed.

#### 3.1. Validation and Comparison of the Static System

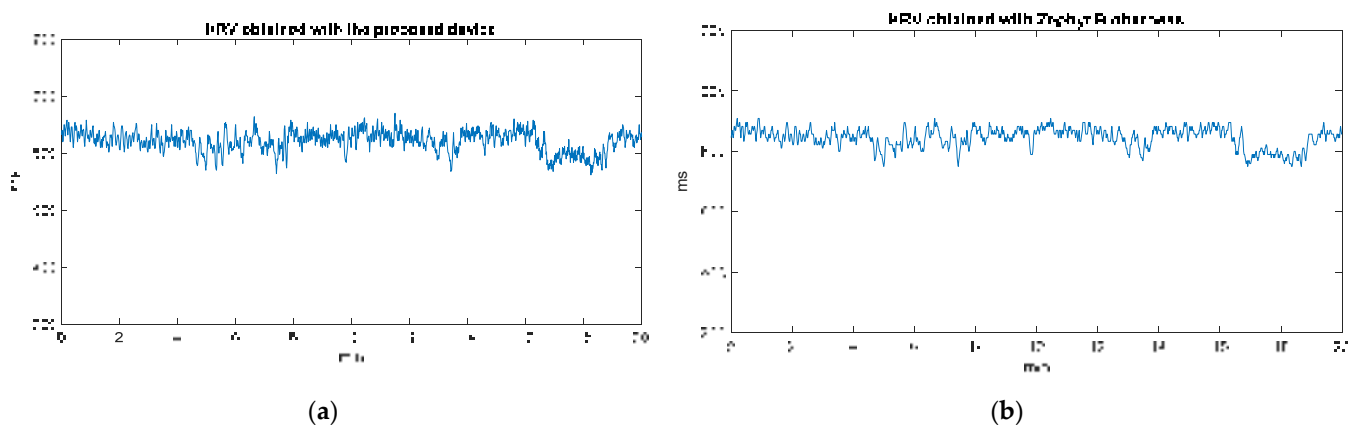
A comparison between the signals obtained with the proposed device and those from Zephyr BioHarness and e-Health board is shown in Figure 12. On the one hand, Figure 12a shows in blue the ECG signal obtained with Zephyr BioHarness (dry electrodes), in black the ECG signal obtained with e-Health (wet electrodes), and in red the signal obtained with the developed device. As a result, it can be seen that the quality of the obtained signals is very similar. The cross-correlation coefficient of the signal obtained with Zephyr BioHarness and the signal obtained with the proposed device is 0.70. Although there is no perfect correlation between the two signals, it can be observed that the systolic peaks coincide and are easily detectable. On the other hand, the cross-correlation coefficient of the ECG signal obtained with e-Health and the signal obtained with our device is 0.92, showing a significant correlation.



**Figure 12.** (a) ECG signal obtained with Zephyr BioHarness in blue, with-Health in dark and ECG with the proposed device in red; (b) PPG signal obtained with the e-Health pulse oximeter in blue and with the proposed device in red.

On the other hand, Figure 12b shows in blue the PPG signal obtained with the e-Health pulse oximeter and in red the signal obtained with the proposed device. This comparison results in a high similarity of both signals. The cross-correlation coefficient of the two signals is  $\sim 0.96$ , meaning a high correlation. It is interesting to note that the signal from the proposed device is also suitable for recording the systolic peaks and even the diastolic notches [77].

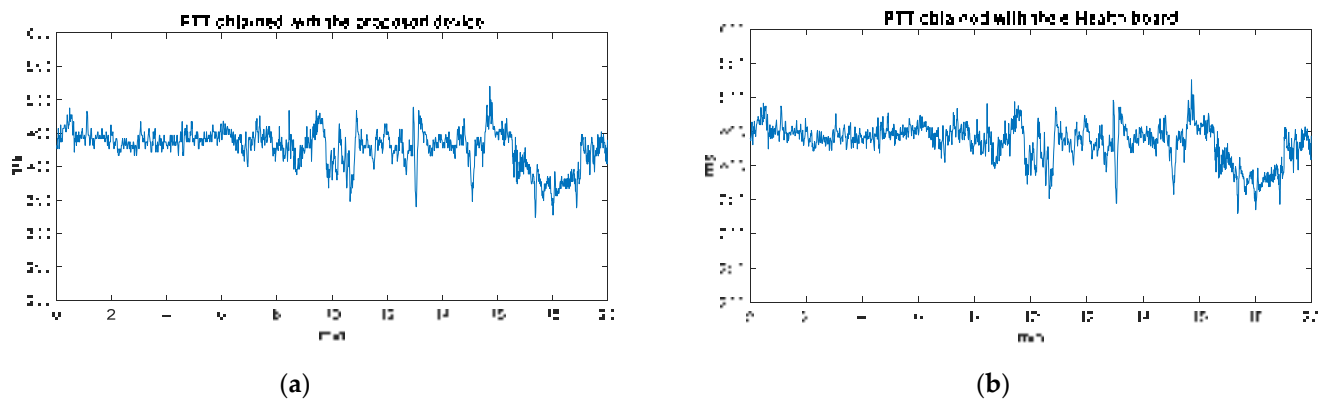
Concerning the assessment of the HRV parameter values obtained with the developed device, they are compared with the values provided by the Zephyr BioHarness in Figure 13. As a result, high accuracy is obtained by the proposed system. Figure 13a shows the variation of the HRV parameter values throughout the static experimentation, and Figure 13b shows the same variation of the HRV values recorded with Zephyr BioHarness. The mean absolute percentage error (MAPE) value is roughly 7%. According to [78], an MAPE of  $<10\%$  was deemed reliable.



**Figure 13.** (a) Variation of HRV parameter values obtained with the proposed device; (b) Variation of HRV parameter values obtained with Zephyr BioHarness.

The accuracy of the PTT values is determined by the quality of the acquired ECG and PPG signals (which have been previously validated and compared with other commercial systems) and their correct synchronization. Regarding the latter, correct synchronization was tested by acquiring ECG and PPG using the e-Health board and then calculating the PTT values. As a result, it can be observed that the variation of these values is very similar. Figure 14a shows the variation of the PTT values throughout the static experimentation with the proposed device, and Figure 14b shows the values recorded with the e-Health board. The mean absolute percentage error (MAPE) value is roughly 8%.

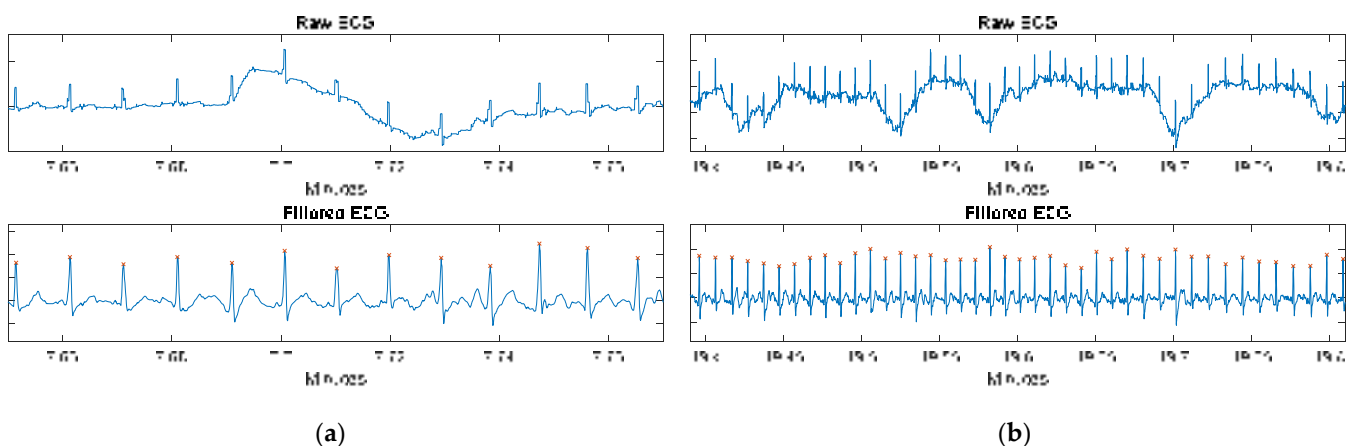




**Figure 14.** (a) Variation of PTT parameter values obtained with the developed device; (b) Variation of PTT parameter values obtained with Zephyr Bioharness.

### 3.2. Removal of Artifacts in the ECG Signal in Outpatient Settings

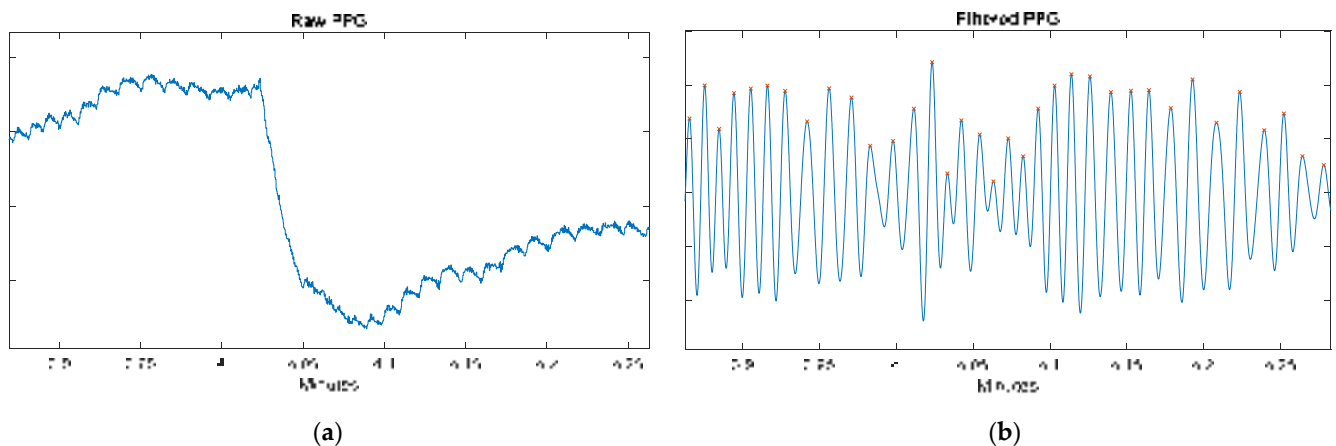
The top of Figure 15a shows the raw acquired ECG signal, which is contaminated by a motion artifact caused while the subject was combing their hair (task 3). At the bottom, the correct removal of the artifact can be seen. Furthermore, at the top of Figure 15b, the ECG signal contaminated by several motion artifacts caused by body movements during task six is plotted. The bottom shows the correct elimination of these artifacts and the proper detection of the R-peaks. These plots show how the artifacts are removed by the filtering techniques described in the previous section, and how it is possible to obtain the exact location of the R-peaks in the ECG signal.



**Figure 15.** (a) Removal of a motion artifact while the subject was combing their hair. (b) Elimination of motion artifacts while the subject is walking fast.

### 3.3. Removal of Artifacts in the PPG Signal in Outpatient Settings

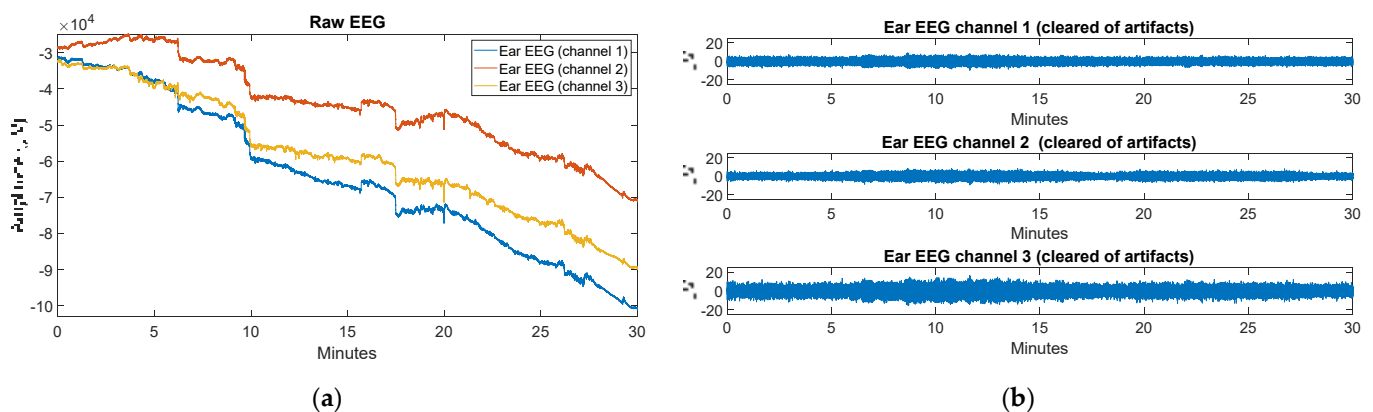
Figure 16a shows a motion artifact in the raw PPG signal due to the movement of the wrist while the user was brushing their teeth during the fourth minute (task 2), whilst Figure 16b shows the result of applying the signal processing techniques to the raw signal. It can be seen that although the signal loses the diastolic notches, the location of the systolic peaks can be obtained, and, therefore, the heart rate and PTT parameters can be calculated.



**Figure 16.** (a) Raw PPG signal during toothbrushing at the fourth minute; (b) Filtered PPG signal during toothbrushing at the fourth minute. The correct detection of the marked peaks can also be observed.

### 3.4. Removal of Artifacts in the Ear EEG Signal in Outpatient Settings

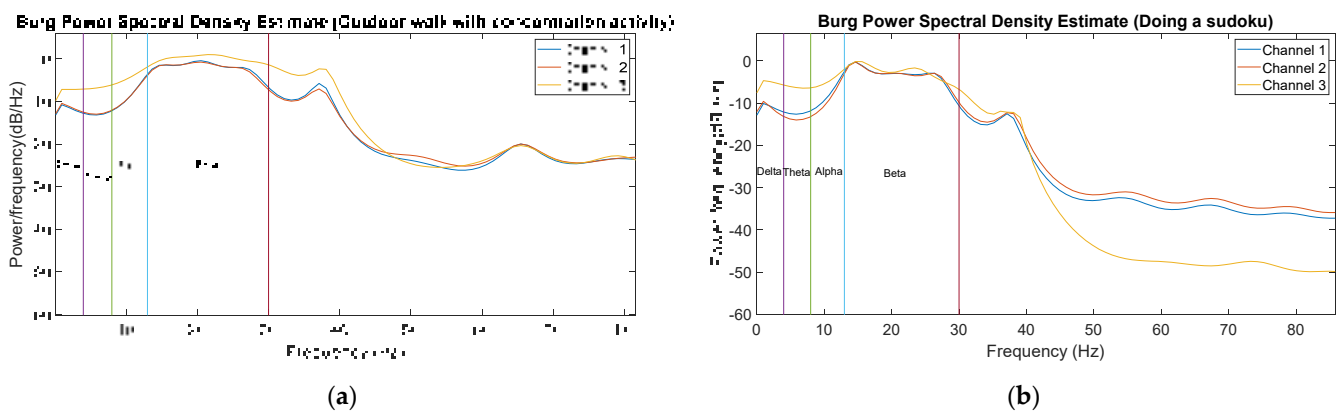
Figure 17a shows the raw recording of the three ear EEG channels. Here it can be seen that there is measurement drift as well as different artifacts throughout the 30 min of experimentation in the ambulatory environment. Figure 17b shows the result (free of artifacts) of applying the different processing techniques (including the wICA method) to the signals shown in Figure 17a.



**Figure 17.** (a) Raw ear EEG signals; (b) Artifact-free ear EEG signals.

Further processing these signals, Figure 18a shows the Burg Power Spectral Density Estimate of the three ear EEG channels of a 20 s window at around the tenth minute. This plot shows a power increase in the beta band because, at this point, the user was already performing the outdoor walk with concentration activity (task 4). Moreover, in Figure 18b, the Burg Power Spectral Density Estimate of the three ear EEG channels of a 20 s window at around the 28th minute can be observed. Since, at this moment of the experiment, the user was doing a sudoku (concentration activity, task 7), a power increase can be again observed in the beta band. A sharp power drop is also observed in both figures from 40 Hz onwards due to the bandpass filter up to this frequency.

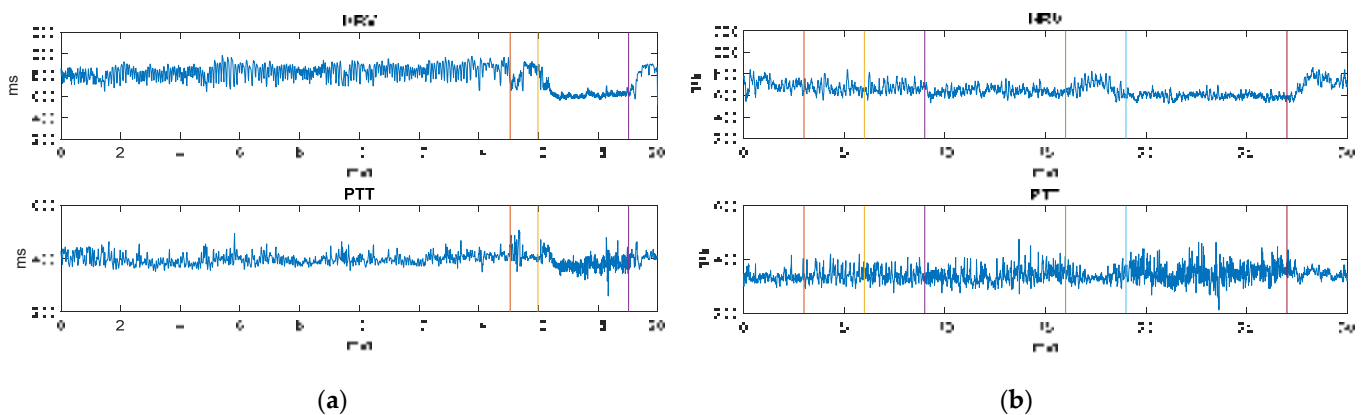




**Figure 18.** (a) Burg Power Spectral Density Estimate of the three ear EEG channels of a time window at around tenth minute (outdoor walk with concentration activity); (b) Burg Power Spectral Density Estimate of the three ear EEG channels of a time window at around 28th minute (doing sudoku).

### 3.5. Variation of HRV and PTT Parameters

Figure 19a shows the variation in milliseconds of the HRV and PTT parameters in the static validation over the 20 min of the experiment. It can be seen how hyperventilation (16–19 min) produces a decrease in the values of the HRV and PTT parameters. This phenomenon was observed in all five cases under study due to the fact that hyperventilation causes an increase in power and heart rate [79].



**Figure 19.** (a) Variation in milliseconds of HRV and PTT parameters in static validation. (b) Variation in milliseconds of HRV and PTT parameters in ambulatory validation. The vertical colored lines separate the periods of the different activities developed during the experimentation.

Regarding the ambulatory validation, Figure 19b shows the variation in milliseconds of the HRV and PTT parameters that are calculated using the robust algorithm expected to discriminate the missed or false peaks. It can be seen how, from minutes 9 to 16, the value of the HRV parameter decreases (heart rate increases) because the user starts to walk. Then, when reading in silence (from minutes 16 to 19) the HRV value increases and when the user starts walking again, this time more quickly (19–27 min), these values decrease again. Finally, when the sudoku activity is carried out, and the user is seated again, the HRV values begin to increase. With regard to the values of the PTT parameter, as expected, there is no great variation during the whole experiment.

## 4. Discussion

In this section, the quality of the recorded signals will be discussed, and the results obtained statically will be compared with those obtained in an ambulatory environment. In addition, the variability of the HRV and PTT parameters calculated in an ambulatory environment will be compared with those calculated statically.

The statically recorded ECG signal has been obtained free of artifacts with an approximate SNR of 5 dB. With only a bandpass filter and subsequent smoothing, the signal seems to reach an acceptable quality (Figures 8a and 10), reducing the SNR to values around 2 dB. Notwithstanding that, as the ECG signal is acquired in ambulatory mode and is contaminated by a multitude of artifacts (with an approximate SNR of 15 dB), further signal processing (bandpass filter, IIR notch filter, wavelet decomposition, and smoothing) is necessary. By performing such processing, it is possible to acquire a signal that is very close to the statically recorded signal in terms of quality (Figure 15).

As for the PPG signal, when obtained statically (free of artifacts) with an approximate SNR of 4 dB, it can be observed that with a bandpass filter, the signal remarkably improves (Figures 8b and 10), reducing the SNR to values around 2 dB, obtaining enough quality to even discern the dicrotic notches. However, due to the movements in the wrist and fingers during the ambulatory validation, the signal quality worsens considerably, showing an SNR of approximately 17 dB. Therefore, a filtering stage (with lower bandwidth) followed by a moving median filter has been required. After this processing, it can be observed that, albeit the resulting signal loses information since the dicrotic notches can no longer be detected (Figure 16), the systolic peaks can be accurately discerned, and consequently, the heart rate or PTT parameter can be properly calculated.

In the static validation, for each one of the 3 ear EEG signals obtained (with an approximate SNR of 10 dB), a notch filter first and a bandpass filter later were used. This procedure allows for eliminating drift and noise from the signal, resulting in a fairly clear signal (Figure 9). However, during the ambulatory validation, it was necessary to use other techniques (bandpass filter with lower bandwidth and the wICA method) in order to successfully remove all the new artifacts (Figure 17). Although the removal artifacts in the ear EEG signal (with an approximate SNR of 30 dB) also yielded some loss of information, the quality of the resulting signal was notably enhanced. In order to validate the acquired ear EEG signal, a power increase in the beta band was verified for concentration-demanding tasks (Figure 18a,b). As a result, it has been verified that the same results of the static case can be achieved during activities in an outdoor environment where there are spurious artifacts in the recorded signals.

When observing the variation of the HRV and PTT parameters in the static validation (Figure 19a), it can be seen how it is possible to accurately monitor the changes produced in these parameters. As for the results obtained in the ambulatory validation (Figure 19b), the results obtained are coherent with those recorded statically in terms of variability, thanks to the applied algorithm. This algorithm implies a certain loss of data in the calculation of the HRV and PTT parameters since if these values fall out of a determined range, they are eliminated. However, considering an average of 75 beats per minute, meaning 2250 HRV and PTT intervals, only around 25 intervals are lost, which represents a loss of approximately 1% of the total information during the experimentation. Therefore, it can be concluded that the algorithm does not lead to an excessive loss of information and it significantly improves the variability of the data in the ambulatory validation, reducing the variability of the values with respect to their adjacent mean values from 50% to less than 15%.

## 5. Conclusions

A novel monitoring system has been successfully developed for static and/or ambulatory use, which provides information about HRV and PTT parameters as well as statistical features, entropy, and the power spectrum density (PSD) of the ear EEG signals. Considering the biomedical variables that the proposed device is able to record, it can find applications for monitoring patients who suffer from epilepsy. It is worth highlighting the quality of the obtained signals (ECG, PPG, and ear EEG) by applying the different signal processing methods that have been described throughout the article, as well as the reliability and accuracy of the HRV and PTT parameter values achieved thanks to the robust algorithm that discriminates the miscalculated cases.

Despite the fact that the developed device has been tested only with healthy patients, it can serve as a clinical decision support tool, as it has been validated and compared with other commercial and independent systems in a static way, obtaining very similar results. In addition, it has been proved the correct obtention of parameters (HRV, PTT and extracted characteristics from the ear EEG signal) that provide information about the users' health status in ambulatory environments. Further advances in this technology can be expected by testing the device with unhealthy patients so that the detection capabilities can be precisely adjusted to the requirements of each specific case. The provided information could also serve as a basis for early detecting the onset of certain diseases based on the information provided by the device and the use of artificial intelligence techniques.

**Author Contributions:** Conceptualization, D.Z.-V. and J.M.S.-N.; methodology, D.Z.-V.; software, D.Z.-V.; validation, J.M.S.-N. and D.Z.-V.; formal analysis, D.Z.-V.; investigation, D.Z.-V.; resources, D.Z.-V. and J.M.V.-S.; data curation, D.Z.-V.; writing—original draft preparation, D.Z.-V. and J.M.V.-S.; writing—review and editing, J.M.S.-N., D.Z.-V. and J.M.V.-S.; visualization, D.Z.-V.; supervision, J.M.S.-N. and D.Z.-V.; project administration, J.M.S.-N. and D.Z.-V.; funding acquisition, J.M.S.-N. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was partially funded by AEI (Spanish Research State Agency) through PID2019-111023RB-C32 project. The work of D.Z.-V. was funded by Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital and European Social Fund through the ACIF predoctoral program, grant number ACIF/2019/058. The work of J.M.V.-S. was supported by Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport (GVA) through FDGENT/2018/015 project.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the research ethics committee of Hospital Vega Baja de Orihuela. Registration code: PI-2021-009 (11 August 2021).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Baulac, M.; De Boer, H.; Elger, C.; Glynn, M.; Kälviäinen, R.; Little, A.; Mifsud, J.; Perucca, E.; Pitkänen, A.; Ryvlin, P. Epilepsy priorities in Europe: A report of the ILAE-IBE, Epilepsy Advocacy Europe Task Force. *Epilepsia* **2015**, *56*, 1687–1695. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Sana, F.; Isselbacher, E.M.; Singh, J.P.; Heist, E.K.; Pathik, B.; Aroundas, A.A. Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *75*, 1582–1592. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Kuehn, B.M. Telemedicine helps cardiologists extend their reach. *Circulation* **2016**, *134*, 1189–1191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Li, H.; Boulanger, P. A Survey of Heart Anomaly Detection Using Ambulatory Electrocardiogram (ECG). *Sensors* **2020**, *20*, 1461. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Rubio, P.; Hampel, K.; Giner, P. Grafoelementos, artefactos e informe del EEG. In *Guía práctica de Epilepsia de la Comunidad Valenciana*, 2nd ed.; Sociedad Valenciana de Neurología: Madrid, Spain, 2020; pp. 29–60.
6. Harrigan, R.A.; Chan, T.C.; Brady, W.J. Electrocardiographic Electrode Misplacement, Misconnection, and Artifact. *J. Emerg. Med.* **2012**, *43*, 1038–1044. [[CrossRef](#)]
7. Serhani, M.A.; El Kassabi, H.T.; Ismail, H.; Nujum Navaz, A. ECG Monitoring Systems: Review, Architecture, Processes, and Key Challenges. *Sensors* **2020**, *20*, 1796. [[CrossRef](#)]
8. Kaur, J.; Kaur, A. A review on analysis of EEG signals. In Proceedings of the International Conference on Advances in Computer Engineering and Applications, Ghaziabad, India, 19–20 March 2015; pp. 957–960.
9. Karpel, I.; Kurasz, Z.; Kurasz, R.; Duch, K. The Influence of Filters on EEG-ERP Testing: Analysis of Motor Cortex in Healthy Subjects. *Sensors* **2021**, *21*, 7711. [[CrossRef](#)]
10. McDermott, E.J.; Raggam, P.; Kirsch, S.; Belardinelli, P.; Ziemann, U.; Zrenner, C. Artifacts in EEG-Based BCI Therapies: Friend or Foe? *Sensors* **2022**, *22*, 96. [[CrossRef](#)]
11. Becker, D.E. Fundamentals of Electrocardiography Interpretation. *Anesthesia Prog.* **2006**, *53*, 53–64. [[CrossRef](#)]
12. Park, J.; Seo, H.; Kim, S.-S.; Shin, H. Photoplethysmogram Analysis and Applications: An Integrative Review. *Front. Physiol.* **2022**, *12*, 808451. [[CrossRef](#)]
13. Castaneda, D.; Esparza, A.; Ghamari, M.; Soltanpur, C.; Nazeran, H. A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care. *Int. J. Biosens. Bioelectron* **2018**, *4*, 195–202. [[PubMed](#)]

14. Šumak, B.; Brdnik, S.; Pušnik, M. Sensors and Artificial Intelligence Methods and Algorithms for Human–Computer Intelligent Interaction: A Systematic Mapping Study. *Sensors* **2020**, *22*, 20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Suhaimi, N.S.; Mountstephens, J.; Teo, J. EEG-Based Emotion Recognition: A State-of-the-Art Review of Current Trends and Opportunities. *Comput. Intell. Neurosci.* **2020**, *2020*, 8875426. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Brambilla, C.; Pirovano, I.; Mira, R.M.; Rizzo, G.; Scano, A.; Mastropietro, A. Combined Use of EMG and EEG Techniques for Neuromotor Assessment in Rehabilitative Applications: A Systematic Review. *Sensors* **2021**, *21*, 7014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Cincotti, F.; Pichiorri, F.; Aricò, P.; Aloise, F.; Leotta, F.; de Vico Fallani, F.; Millán, J.D.R.; Molinari, M.; Mattia, D. EEG-based Brain-Computer Interface to support post-stroke motor rehabilitation of the upper limb. In Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, San Diego, CS, USA, 28 August–1 September 2012; pp. 4112–4115.
18. Nafea, M.; Hisham, A.B.; Abdul-Kadir, N.A.; Harun, F.K.C. Brainwave-Controlled System for Smart Home Applications. In Proceedings of the 2nd International Conference on BioSignal Analysis, Processing and Systems (ICBAPS), Kuching, Malaysia, 24–26 July 2018; pp. 75–80. [[CrossRef](#)]
19. Kumari, P.; Vaish, A. Brainwave based user identification system: A pilot study in robotics environment. *Robot. Auton. Syst.* **2015**, *65*, 15–23. [[CrossRef](#)]
20. Katona, J.; Ujbanyi, T.; Sziladi, G.; Kovari, A. Speed control of Festo Robotino mobile robot using NeuroSky MindWave EEG headset based brain-computer interface. In Proceedings of the 7th IEEE International Conference on Cognitive Infocommunications (CogInfoCom), Wroclaw, Poland, 16–18 October 2016; pp. 000251–000256. [[CrossRef](#)]
21. Katona, J.; Kovari, A. The Evaluation of BCI and PEBL-based Attention Tests. *Acta Polytech. Hung.* **2018**, *15*, 225–249.
22. Katona, J.; Ujbanyi, T.; Sziladi, G.; Kovari, A. Examine the effect of different web-based media on human brain waves. In Proceedings of the 8th IEEE International Conference on Cognitive Infocommunications (CogInfoCom), Debrecen, Hungary, 11–14 September 2017; pp. 000407–000412.
23. Kasprowski, P.; Harezlak, K.; Niezabitowski, M. Eye movement tracking as a new promising modality for human computer interaction. In Proceedings of the 17th International Carpathian Control Conference (ICCC), High Tatras, Slovakia, 29 May–1 June 2016; pp. 314–318. [[CrossRef](#)]
24. Katona, J. Analyse the Readability of LINQ Code using an Eye-Tracking-based Evaluation. *Acta Polytech. Hung.* **2021**, *18*, 193–215. [[CrossRef](#)]
25. Katona, J. Measuring Cognition Load Using Eye-Tracking Parameters Based on Algorithm Description Tools. *Sensors* **2022**, *22*, 912. [[CrossRef](#)]
26. Smith, S.J.M. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2005**, *76*, ii2–ii7. [[CrossRef](#)]
27. Zhou, M.; Tian, C.; Cao, R.; Wang, B.; Niu, Y.; Hu, T.; Guo, H.; Xiang, Z. Epileptic Seizure Detection Based on EEG Signals and CNN. *Front. Neuroinform.* **2018**, *12*, 95. [[CrossRef](#)]
28. Meiser, A.; Tadel, F.; Debener, S.; Bleichner, M.G. The Sensitivity of Ear-EEG: Evaluating the Source-Sensor Relationship Using Forward Modeling. *Brain Topogr.* **2020**, *33*, 665–676. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Athavipach, C.; Pan-Ngum, S.; Israsena, P. A Wearable In-Ear EEG Device for Emotion Monitoring. *Sensors* **2019**, *19*, 4014. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Bleichner, M.G.; Debener, S. Concealed, Unobtrusive Ear-Centered EEG Acquisition: cEEGrids for Transparent EEG. *Front. Hum. Neurosci.* **2017**, *11*, 163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Zibrandtsen, I.C.; Kidmose, P.; Christensen, C.B.; Kjaer, T.W. Ear-EEG detects ictal and interictal abnormalities in focal and generalized epilepsy—A comparison with scalp EEG monitoring. *Clin. Neurophysiol.* **2017**, *128*, 2454–2461. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Gordan, R.; Gwathmey, J.K.; Xie, L.-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J. Cardiol.* **2015**, *7*, 204–214. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. DeGiorgio, C.M.; Miller, P.; Meymandi, S.; Chin, A.; Epps, J.; Gordin, S. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav.* **2010**, *19*, 78–81. [[CrossRef](#)]
34. Singh, N.; Moneghetti, K.J.; Christle, J.W.; Hadley, D.; Plews, D.; Froelicher, V. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of using mHealth Technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* **2018**, *7*, 193–198. [[CrossRef](#)]
35. Moridani, M.K.; Farhadi, H. Heart rate variability as a biomarker for epilepsy seizure prediction. *Bratisl. Med. J.* **2017**, *118*, 3–8. [[CrossRef](#)]
36. Myers, K.A.; Bello-Espinosa, L.E.; Symonds, J.D.; Zuberi, S.M.; Clegg, R.; Sadleir, L.G.; Buchhalter, J.; Scheffer, I.E. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia* **2018**, *59*, 1372–1380. [[CrossRef](#)]
37. Block, R.C.; Yavarimanesh, M.; Natarajan, K.; Carek, A.; Mousavi, A.; Chandrasekhar, A.; Kim, C.-S.; Zhu, J.; Schifitto, G.; Mestha, L.K.; et al. Conventional pulse transit times as markers of blood pressure changes in humans. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 16373. [[CrossRef](#)]
38. Smith, R.P.; Argod, J.; Pépin, J.-L.; Lévy, P.A. Pulse transit time: An appraisal of potential clinical applications. *Thorax* **1999**, *54*, 452–457. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



39. Nass, R.D.; Hampel, K.; Elger, C.E.; Surges, R. Blood Pressure in Seizures and Epilepsy. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 501. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Post-ictal Physiology: Adding Blood Pressure to the Equation. Available online: <https://www.epilepsy.com/article/2016/12/post-ictal-physiology-adding-blood-pressure-equation> (accessed on 30 March 2022).
41. Singh, A.; Hussain, A.A.; Lal, S.; Guesgen, H.W. A Comprehensive Review on Critical Issues and Possible Solutions of Motor Imagery Based Electroencephalography Brain-Computer Interface. *Sensors* **2021**, *21*, 2173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Diykh, M.; Li, Y.; Wen, P.; Li, T. Complex networks approach for depth of anesthesia assessment. *Measurement* **2018**, *119*, 178–189. [[CrossRef](#)]
43. Covantes-Osuna, C.; López, J.B.; Paredes, O.; Vélez-Pérez, H.; Romo-Vázquez, R. Multilayer Network Approach in EEG Motor Imagery with an Adaptive Threshold. *Sensors* **2021**, *21*, 8305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Apple, Why Apple Watch. Available online: <https://www.apple.com/watch/why-apple-watch/> (accessed on 30 March 2022).
45. iRHYTHM Technologies, Uninterrupted Ambulatory Cardiac Monitoring. Available online: <https://www.irhythmtech.com/> (accessed on 30 March 2022).
46. Integrated, M. MAX-ECGMONITOR Wearable ECG and Heart Monitor Evaluation and Development Platform. Available online: <https://www.maximintegrated.com/en/products/interface/sensor-interface/MAX-ECGMONITOR.html> (accessed on 30 March 2022).
47. Medtronic, Zephyr Performance Systems. Available online: <https://www.zephyranywhere.com> (accessed on 30 March 2022).
48. Fitbit, Advanced Fitness + Health Tracker. Available online: <https://www.fitbit.com/global/us/products/trackers/charge5> (accessed on 30 March 2022).
49. Cosinuss, «cosinuss One—Performance Monitoring. Available online: <https://www.cosinuss.com/en/products/data-acquisition/in-ear-sensors/one/> (accessed on 30 March 2022).
50. Medtronic, Nellcor™. Portable SpO<sub>2</sub> Patient Monitoring System. Available online: <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/pulse-oximetry/nellcor-portable-spo2-patient-monitoring-system.html> (accessed on 30 March 2022).
51. Oura Health, Accurate Health Information Accesible to Everyone. Available online: <https://ouraring.com/> (accessed on 30 March 2022).
52. Emotiv, Epoc Flex—32-Channel Wireless EEG Device. Available online: <https://www.emotiv.com/epoc-flex/> (accessed on 30 March 2022).
53. NeuroSky, MindWave. Available online: <https://store.neurosky.com/pages/mindwave> (accessed on 30 March 2022).
54. Tmsi, EEG Headcaps. Available online: <https://www.tmsi.com/products/eeg-headcaps/> (accessed on 30 March 2022).
55. MJN, Seras. Available online: <https://mjn.cat/> (accessed on 30 March 2022).
56. Masihi, S.; Panahi, M.; Maddipatla, D.; Hanson, A.J.; Fenech, S.; Bonek, L.; Sapoznik, N.; Fleming, P.D.; Bazuin, B.J.; Atashbar, M.Z. Development of a Flexible Wireless ECG Monitoring Device with Dry Fabric Electrodes for Wearable Applications. *IEEE Sensors J.* **2021**. [[CrossRef](#)]
57. Kim, B.H.; Jo, S.; Choi, S. ALIS: Learning Affective Causality Behind Daily Activities from a Wearable Life-Log System. *IEEE Trans. Cybern.* **2021**, 1–13. [[CrossRef](#)]
58. Juez, J.; Henao, D.; Segura, F.; Gomez, R.; Le Van Quyen, M.; Valderrama, M. Development of a wearable system with In-Ear EEG electrodes for the monitoring of brain activities: An application to epilepsy. In Proceedings of the IEEE 2nd International Congress of Biomedical Engineering and Bioengineering (CI-IB&BI), Bogota, Colombia, 13–15 October 2021; pp. 1–4. [[CrossRef](#)]
59. Yamakawa, T.; Miyajima, M.; Fujiwara, K.; Kano, M.; Suzuki, Y.; Watanabe, Y.; Watanabe, S.; Hoshida, T.; Inaji, M.; Maehara, T. Wearable Epileptic Seizure Prediction System with Machine-Learning-Based Anomaly Detection of Heart Rate Variability. *Sensors* **2020**, *20*, 3987. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. OpenBCI. Available online: [www.openbci.com](http://www.openbci.com) (accessed on 30 March 2022).
61. Ahufinger, S.; Balugo, P.; González, M.M.; Pequeño, E.; González, H.; Herrero, P. A User-centered Smartphone Application for Wireless EEG and its Role in Epilepsy. *IJIMAI* **2019**, *5*, 43–47. [[CrossRef](#)]
62. Peterson, V.; Galván, C.; Hernández, H.; Spies, R. A feasibility study of a complete low-cost consumer-grade brain-computer interface system. *Heliyon* **2020**, *6*, 0345. [[CrossRef](#)]
63. Rashid, U.; Niazi, I.K.; Signal, N.; Taylor, D. An EEG Experimental Study Evaluating the Performance of Texas Instruments ADS1299. *Sensors* **2018**, *18*, 3721. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. MAX86150 Datasheet. Available online: <https://datasheets.maximintegrated.com/en/ds/MAX86150.pdf> (accessed on 30 March 2022).
65. Golden, D.P.; Wolthuis, R.A.; Hoffler, G.W. A Spectral Analysis of the Normal Resting Electrocardiogram. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **1973**, *20*, 366–372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Johnstone, J.A.; Ford, P.A.; Hughes, G.; Watson, T.; Garrett, A.T. Bioharness™ multivariable monitoring device: Part I: Validity. *J. Sports Sci. Med.* **2012**, *11*, 400–408. [[PubMed](#)]
67. Johnstone, J.A.; Ford, P.A.; Hughes, G.; Watson, T.; Garrett, A.T. Bioharness™ Multivariable Monitoring Device: Part. II: Reliability. *J. Sports Sci. Med.* **2012**, *11*, 409–417. [[PubMed](#)]
68. e-Health Sensor Platform V1.0 for Arduino and Raspberry Pi [Biometric/Medical Applications]. E-Health—Sensors—Shop. Available online: [cooking-hacks.com](http://cooking-hacks.com) (accessed on 30 March 2022).
69. Biswas, B.C.; Bhalerao, S.V. A real time based wireless wearable EEG device for epilepsy seizure control. In Proceedings of the International Conference on Communications and Signal Processing (ICCSPP), Chengdu, China, 2–4 April 2015; pp. 0149–0153.




70. Lee, M.; Song, C.B.; Shin, G.H.; Lee, S.W. Possible Effect of Binaural Beat Combined with Autonomous Sensory Meridian Response for Inducing Sleep. *Front. Hum. Neurosci.* **2019**, *13*, 425. [[CrossRef](#)]
71. Zambrana-Vinaroz, D.; Vicente-Samper, J.M.; Juan, C.G.; Esteve-Sala, V.; Sabater-Navarro, J.M. Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer. *Sensors* **2019**, *19*, 4311. [[CrossRef](#)]
72. Wavelet Toolbox (Matlab). Available online: <https://es.mathworks.com/products/wavelet.html> (accessed on 30 March 2022).
73. Castellanos, N.; Makarov, V.A. Recovering EEG brain signals: Artifact suppression with wavelet enhanced independent component analysis. *J. Neurosci. Methods* **2006**, *158*, 300–312. [[CrossRef](#)]
74. Autoregressive Power Spectral Density Estimate—Burg’s Method. Available online: <https://es.mathworks.com/help/signal/ref/pburg.html> (accessed on 30 March 2022).
75. Citi, L.; Brown, E.N.; Barbieri, R. A real-time automated point-process method for the detection and correction of erroneous and ectopic heartbeats. *IEEE Trans Biomed. Eng.* **2012**, *59*, 2828–2837. [[CrossRef](#)]
76. Lipponen, J.A.; Tarvainen, M.P. A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification. *J. Med. Eng. Technol.* **2019**, *43*, 173–181. [[CrossRef](#)]
77. Hoeksel, S.A.; Jansen, J.R.; Blom, J.A.; Schreuder, J.J. Detection of dicrotic notch in arterial pressure signals. *J. Clin. Monit.* **1997**, *13*, 309–316. [[CrossRef](#)]
78. Jachymek, M.; Jachymek, M.T.; Kiedrowicz, R.M.; Kaźmierczak, J.; Płońska-Gościniak, E.; Peregud-Pogorzelska, M. Wristbands in Home-Based Rehabilitation—Validation of Heart Rate Measurement. *Sensors* **2022**, *22*, 60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Wood, C.; Cano, V.A. La Hiperventilación y el Trastorno de Angustia a la Luz de un Marco Cognitivo. *Clín. Salud* **2021**, *20*, 57–66.

### **8.3 Wearable epileptic seizure prediction system based on machine learning techniques using ECG, PPG and EEG signals**

**Zambrana-Vinaroz, D.;** Vicente-Samper, J.M.; Manrique, J.; Sabater-Navarro, J.M.; “Wearable epileptic seizure prediction system based on machine learning techniques using ECG, PPG and EEG signals”. *Sensors* 2022, 22, 9372. <https://doi.org/10.3390/s22239372>

## Article

# Wearable Epileptic Seizure Prediction System Based on Machine Learning Techniques Using ECG, PPG and EEG Signals

David Zambrana-Vinaroz , Jose Maria Vicente-Samper , Juliana Manrique-Cordoba   
and Jose Maria Sabater-Navarro \* 

Neuroengineering Biomedical Research Group, Miguel Hernández University of Elche, 03202 Elche, Spain

\* Correspondence: j.sabater@umh.es

**Abstract:** Epileptic seizures have a great impact on the quality of life of people who suffer from them and further limit their independence. For this reason, a device that would be able to monitor patients' health status and warn them for a possible epileptic seizure would improve their quality of life. With this aim, this article proposes the first seizure predictive model based on Ear EEG, ECG and PPG signals obtained by means of a device that can be used in a static and outpatient setting. This device has been tested with epileptic people in a clinical environment. By processing these data and using supervised machine learning techniques, different predictive models capable of classifying the state of the epileptic person into normal, pre-seizure and seizure have been developed. Subsequently, a reduced model based on Boosted Trees has been validated, obtaining a prediction accuracy of 91.5% and a sensitivity of 85.4%. Thus, based on the accuracy of the predictive model obtained, it can potentially serve as a support tool to determine the status epilepticus and prevent a seizure, thereby improving the quality of life of these people.

**Keywords:** ear EEG; ECG; epilepsy; HRV; machine learning; PPG; PTT; outdoors seizure prediction; wearable



**Citation:** Zambrana-Vinaroz, D.; Vicente-Samper, J.M.; Manrique-Cordoba, J.; Sabater-Navarro, J.M. Wearable Epileptic Seizure Prediction System Based on Machine Learning Techniques Using ECG, PPG and EEG Signals. *Sensors* **2022**, *22*, 9372. <https://doi.org/10.3390/s22239372>

Academic Editor: Christian Baumgartner

Received: 19 October 2022  
Accepted: 27 November 2022  
Published: 1 December 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Epilepsy is a chronic disease with an enormous social and health impact. It is characterized by recurrent seizures, which are brief episodes of involuntary movement that may involve either a part of the body (partial) or the entire body (generalized) [1]. Status epilepticus can be roughly classified as follows: ictal (seizure), preictal (time before the seizure) and interictal (time between seizures) [2]. Worldwide, roughly 50 million people suffer from epilepsy, making it one of the most common neurological disorders [1]. Despite the treatments and interventions available to assist in the management of the disease, a considerable percentage of patients are not yet fully controlled and continue to have epileptic seizures.

Due to the high impact epileptic seizures have on the quality of life of the people who suffer them, customizable technologies and intelligent systems based on biomedical signals specifically designed for seizure detection have been developed [3,4]. However, they still need to improve their reliability and predictive capacity. Some of the most commonly involved biomedical signals for monitoring an epileptic patient with these devices are Electroencephalogram (EEG), Electrocardiogram (ECG) and Photoplethysmography (PPG).

The EEG measures the electrical activity of the brain, and it has become an essential clinical tool to study and diagnose many neurological diseases, i.e., epilepsy [5,6]. For EEG acquisition in everyday outdoor situations, where the acquisition system must be portable and as comfortable as possible, several ear-focused EEG solutions have been developed [7–9]. Significant information can be extracted from the EEG signal by applying data mining techniques for feature extraction or with statistical features, i.e., spectral power,



entropy, etc. On the other hand, the ECG measures the electrical activity of the heart [10]. This signal can be used to obtain information about health status from the Heart Rate Variability (HRV) parameter. The heart rate is controlled by the autonomic nervous system. It is regulated by modulations of both the sympathetic and parasympathetic systems [11], mainly influenced by the individual's circadian rhythms in order to maintain the homeostasis [12]. In addition, HRV parameters extracted from the ECG signal can be used as predictors of seizures [13]. Finally, the PPG is a non-invasive optical technique that is used to detect changes in blood volume in the microvascular layer of the tissue. It allows to detect the pulse wave transmitted through the blood vessels. By combining the ECG signal and this signal, the Pulse Transit Time (PTT) parameter can be calculated. The PTT parameter measures the time it takes for the pulse pressure wave to propagate along the arterial tree. It is widely used as an indicator of blood pressure variability [14], as it is inversely proportional to arterial pressure. Since seizure activity can cause variations in blood pressure, this parameter may be of great interest in the study of epileptic seizures [15,16].

Multiple commercial devices are available to monitor seizures. Embrace2<sup>®</sup> [17] is a smartwatch that is programmed to detect physical movements and autonomous responses, such as changes in temperature, pulse and respiration. It has different built-in sensors: EDA sensor, Gyroscope, Accelerometer, Temperature sensor, etc. It has a built-in event detector, which detects the electrodermal response. A machine learning algorithm is trained to detect seizure measurements and the model is personalized based on its history. There is also another device that is placed in the ear canal (MJN-Seras<sup>®</sup>) [18] capable of recording and monitoring brain activity. It is equipped with artificial intelligence algorithms that calculate the risk of a seizure in real time, indicating it to the patient by means of a color code. EpiWatch<sup>®</sup> [19] is an app for Apple Watch users that helps monitor epilepsy by tracking seizures and possible triggers, medications and side effects. SmartWatch<sup>®</sup> [20,21] is a patented, intelligent, non-invasive wristwatch that continuously monitors the user and instantly alerts family members and caregivers of the appearance of abnormal movement patterns similar to those caused by generalized tonic-clonic seizures. EpiCare@Home<sup>®</sup> [22] builds a bridge between home and the hospital, since objective seizure-related data are collected in the comfort of the user's home and securely shared with the neurologist. As a result, the neurologist can develop a more personalized treatment plan for the patient.

There are also many research projects in which devices for monitoring and predicting epileptic seizures have been developed. For example, the work developed by Yamakawa et al. [23] proposes a wearable system for the prediction of epileptic seizures by anomaly detection based on machine learning. The system was evaluated in seven patients with epilepsy, resulting in the proposed method having a sensitivity of 85.7% to detect changes in heart rate variability before seizures. Another example is the work developed by Billeci et al. [24], in which a preliminary study on the integration of EEG and ECG for patient-specific seizure prediction is presented. EEG synchronization patterns, time and frequency characteristics, as well as measures of interictal series recurrence quantification (RR) analysis were extracted. A support vector machine (SVM) classifier was then applied to classify the pre-ictal and interictal phases by combining the features extracted from the two signals. In the work developed by Nasserri et al. [25], an adaptively trained deep neural network of short- and long-term memory was developed and trained using a modest number of seizure datasets from wrist-worn devices (accelerometry, blood volume pulse, electrodermal skin activity, heart rate and temperature signals). Pavei et al. [26] present a new methodology for epileptic seizure prediction using HRV signals. Eigen-decomposition of HRV parameter covariance matrices was used to create an input for a support vector machine (SVM) based classifier. Zhou et al. [27] used a convolutional neural network (CNN) based on raw EEG signals instead of manual feature extraction to distinguish ictal, preictal and interictal segments for epileptic seizure detection. Kusmakar [28] proposes a wireless remote monitoring system based on a single wrist-worn accelerometer device, which is sensitive to multiple seizure types and is able to detect seizures of short duration.

After an extensive literature review, no devices have been found that simultaneously measure ECG, PPG and ear-EEG. Consequently, a device [29] capable of recording these signals has been used with epileptic patients in a clinical environment. By processing these data and using supervised machine learning techniques, different predictive models have been developed, which are capable of classifying the state of the epileptic person into normal, pre-seizure and seizure. It is therefore the first predictive model based on Ear EEG, ECG and PPG signals. The aim of knowing the pre-seizure states in advance ( $\sim 1$  min before a seizure in these models) is to warn epileptic persons that they are going to have a seizure imminently and thus improve the quality of life of these people. In the materials and methods Section, the proposed device is described, as well as the experimental protocol performed in the clinical environment. Subsequently, the processing techniques used to treat the acquired data will be shown. In addition, we show the generation of predictive models using supervised machine learning techniques and their validation to classify status epilepticus into: interictal (normal), pre-ictal (pre-seizure) and ictal (seizure). Finally, the results obtained will be shown and the accuracy of these models will be discussed and compared with similar studies presented by other authors.

## 2. Materials and Methods

This Section describes the monitoring system used to acquire the signals studied, as well as the experimental protocol carried out in a clinical setting with epileptic patients. In addition, the processing techniques used to process the acquired data (Filtering, Parameter calculations, Windows overlapping, Feature extraction and Database) are described. Finally, it shows the generation of predictive models using supervised machine learning techniques and their validation to classify the status epilepticus into interictal (normal), preictal (pre-seizure) and ictal (seizure). Figure 1 shows the flow diagram of the methodology.

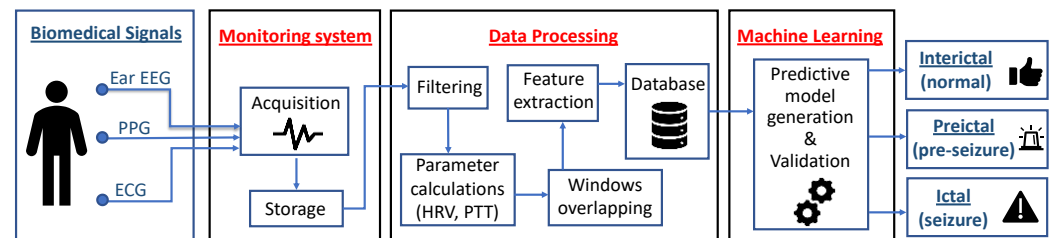


Figure 1. Flow diagram of the methodology.

### 2.1. Monitoring System

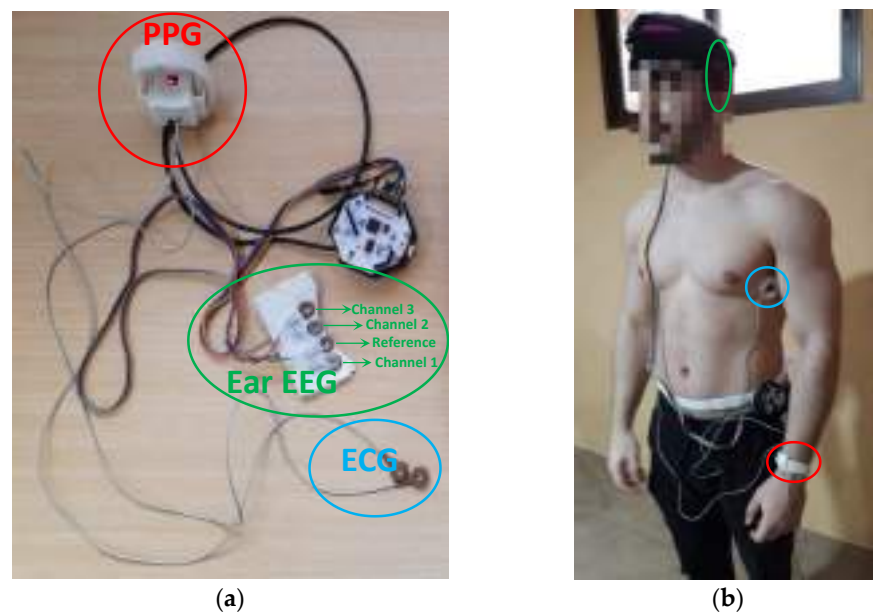
For the acquisition of the signals studied, a novel monitoring system was developed consisting of different sensors capable of synchronously recording at 250 Hz the electrocardiogram (ECG), photoplethysmogram (PPG) and 3 electroencephalogram (EEG) channels of the ear and storing them for further processing and analysis on a microSD card. Such a system has been extensively described in [29]. This device provides information on health status through the calculation of heart rate variability (HRV), pulse travel time (PTT) and certain characteristics of the ear EEG signal. It has been designed in such a way that it can be used in static and/or ambulatory mode. It has also been validated and compared with other commercial systems with similar results. Figure 2a shows the different components of the monitoring system. On the other hand, Figure 2b shows the final arrangement of the system on a user.

### 2.2. Experimentation Protocol in a Clinical Setting

The experimentation was carried out with 10 epileptic volunteers in a clinical setting, exactly in the epilepsy monitoring unit of the Vega Baja Hospital (Figure 3), located in Orihuela (Spain). Table 1 shows information on the epileptic volunteers who participated in the experimentation. The data were recorded by the monitoring system developed in a static way, with the volunteers lying on a bed. At the same time, the neurology team recorded the

EEG signal with the Nicolet EEG v32 acquisition system<sup>®</sup> [30] and an electrode cap 18 EEG signals and then reliably diagnosed the times at which epileptic seizures occurred. Thanks to the information provided by the medical equipment, supervised machine learning techniques can be carried out. It is worth noting that neither system interfered with each other in a negative way in the acquisition of the signals. The experimental procedure lasted 40 min and was designed by the neurology team in order to provoke epileptic seizures and therefore be able to study and diagnose them correctly. In total, 400 min (6.66 h) were recorded. The activities that make up this experimentation are as follows:

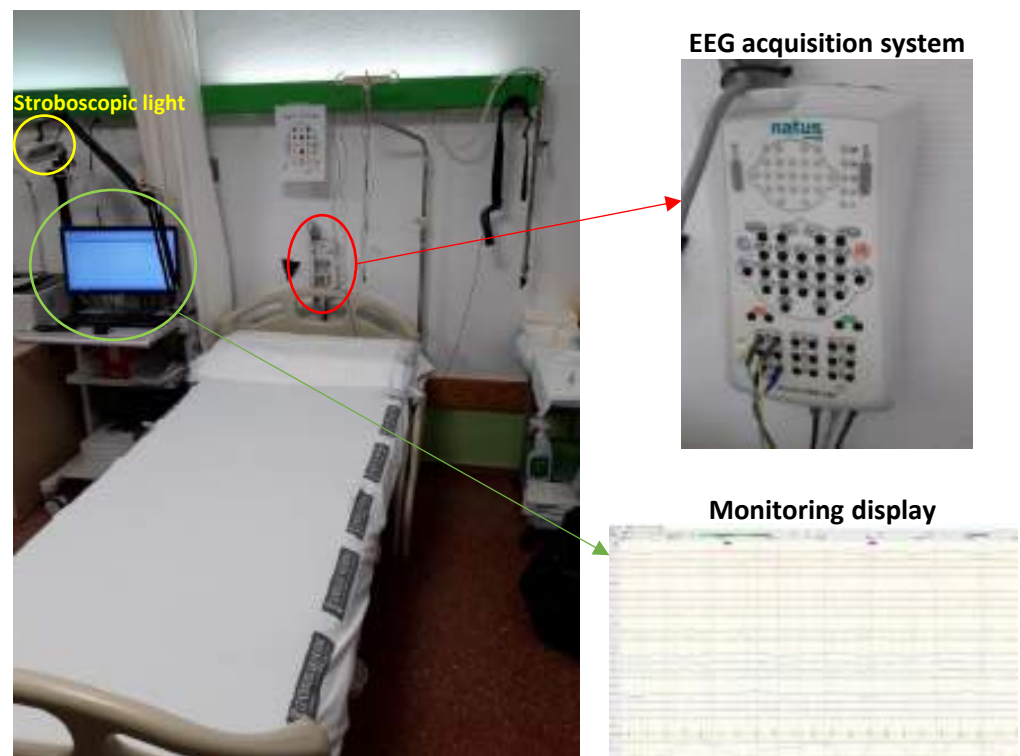
1. Open and close eyes (2 min): the user keeps his/her eyes open for 30 s and then closes them for 30 s. Finally, the user repeats it again.
2. Strobe light (6 min): the user is subjected to 12 shots of lights flashing at a frequency of 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25 and 30 Hz for 15 s with 15 s pauses between shots.
3. Hyperventilation (1.5 min): The volunteer must hyperventilate, taking 15–20 breaths/min.
4. Rest (2 min).
5. Hyperventilation (1.5 min): The volunteer must hyperventilate, taking 15–20 breaths/min.
6. Rest (2 min).
7. Sleeping (20 min).
8. Waking up (5 min).



**Figure 2.** (a) Components of the ambulatory monitoring system. Ear EEG is composed of flexible gold cup electrodes (three channels + one reference and noise-canceling); (b) Placement of each of the elements that make up the ambulatory monitoring system on the user. Electrodes were placed on both sides of the chest in order to hold the device as tightly as possible and improve comfort.

**Table 1.** Information about the volunteers.

Gender	Age (Years)
Female	45
Male	18
Female	32
Male	45
Male	39
Male	42
Female	47
Male	26
Female	35
Male	39



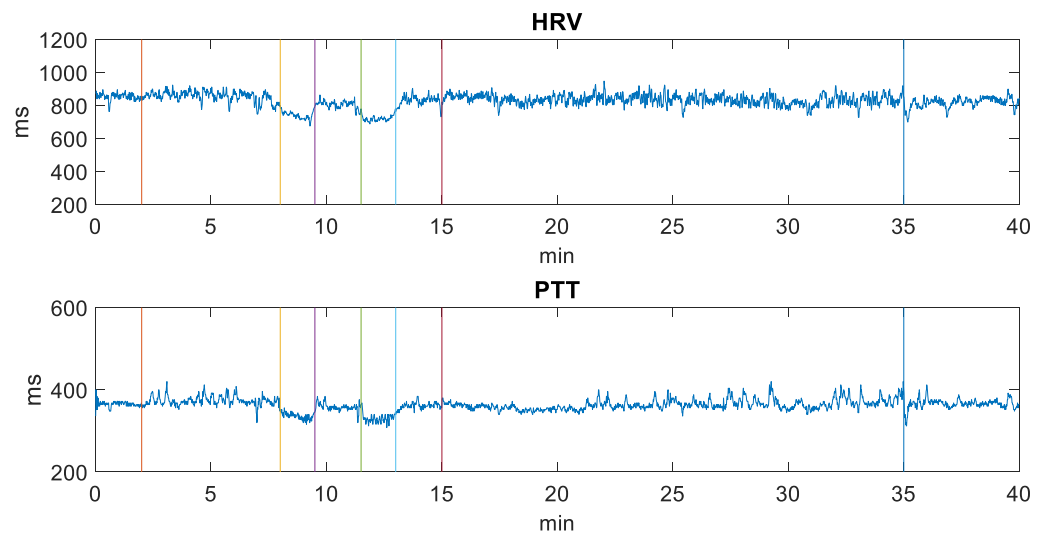
**Figure 3.** Epilepsy monitoring unit of the Vega Baja Hospital (Spain). This unit has a strobe lamp and an EEG acquisition system (Nicolet EEG v32<sup>®</sup>).

### 2.3. Data Processing

Once the experiments were completed, the data stored on the microSD card were analyzed with Matlab software. In order to improve the quality of the signals, filters were implemented. For the PPG signal, a bandpass filter from 0.4 Hz to 3 Hz was used. For the ECG signal, a bandpass filter was applied from 0.4 Hz to 20 Hz and then smoothing. For each of the three ear EEG signals obtained, a bandpass filter from 0.5 Hz to 40 Hz was used. These filtering techniques are extensively discussed in [29].

After filtering the ECG and PPG signals, heart rate variability (HRV) and pulse transit time (PTT) were calculated. The HRV parameter is obtained directly from the ECG signal by calculating the time between the R peaks. However, to calculate the PTT parameter, it is necessary to measure the time between the R peak of the ECG signal and the next peak of the PPG signal as indicated in [29,31]. Figure 4 shows the variation in milliseconds of the HRV and PTT values of a volunteer throughout the experimental procedure (40 min). It can be seen how in the hyperventilation period (8–9.5 min and 11.5–13 min) there is a decrease in the values of the HRV and PTT parameters and how at rest their values increase again (9.5–11.5 min and 13–15 min). The reason why it happens in all the cases studied is because hyperventilation causes an increase in heart rate in accordance with [32].

Then, the obtained parameters (HRV and PTT) were divided into time windows with 50% overlapping [33,34] in order to carry out the subsequent feature extraction. Each window is made up of twenty-five HRV and PTT values [35], so the windows are not exactly equal in time (roughly 20 s). However, it is ensured that no window cuts in the middle of an HRV or PTT interval and information is lost. Furthermore, the fact that not all windows have the same duration, being only a few seconds apart, does not have a negative influence. It should be noted that the same time windows discussed above have been used to analyze the ear EEG signal.



**Figure 4.** Variation in milliseconds of a volunteer’s HRV and PTT values throughout the experimental procedure (40 min). The vertical-colored lines separate the periods of the different activities developed during the experimentation carried out in a clinical setting with people with epilepsy.

Once the data have been divided into windows, the following statistical variables of the HRV and PTT parameters have been calculated for each of these windows [36]: mean, median, mode, standard deviation, variance, absolute deviation, 25th percentile, 75th percentile, interquartile range, kurtosis, skewness, geometric mean and harmonic mean. In addition, the median interval difference, the number of successive interval pairs differing by more than 50 ms in the time domain and the root mean square difference (RMSSD) indicating the activity of the autonomic nervous system [37] were calculated.

Moreover, different features related to the HRV parameters were also analyzed in the frequency domain. Since these features cannot be extracted directly from the HRV values because they are not sampled at equal intervals, the HRV data were interpolated using splines and resampled at equal intervals. For the frequency domain, spectral analysis from the fast Fourier transform (FFT) was used to quantify the density spectrum of very low frequencies (VLF; <0.04 Hz), low frequencies (LF; 0.04–0.15 Hz) and high frequencies (HF; 0.15–0.4 Hz). The LF to HF ratio, which expresses the balance of sympathetic nervous system activity with parasympathetic nervous system activity, was also calculated [38,39]. In total, the following seven features were calculated: VLF, LF, HF, TP (total power), pLF (percentage LF to total power), pHF (percentage HF to total power) and LF/HF ratio.

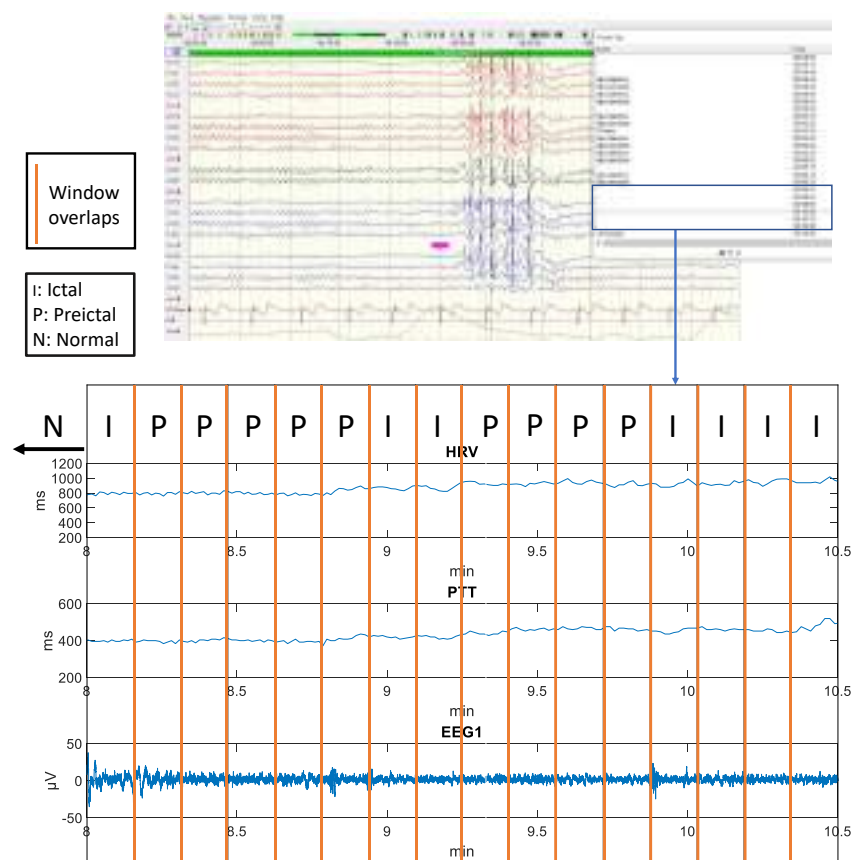
For each of the 3 filtered ear EEG signals, the following statistical variables were calculated in each of the windows [40–42]: mean, median, mode, standard deviation, variance, absolute deviation, 25th percentile, 75th percentile, interquartile range, kurtosis, skewness and harmonic mean. In addition, spectral power [43] and entropy were also calculated, thus generating the following characteristics: mean spectral power, maximum spectral power value, maximum frequency of the maximum spectral power value, median entropy, maximum entropy value and minimum entropy value. Subsequently, each of the 93 characteristics is normalized so that the mean of the set is 0 and the standard deviation is 1, applying equation 1. Where  $x$  is each of the entries of the vector of values,  $\bar{X}$  is the mean and  $\sigma$  is the standard deviation.

$$z = \frac{x - \bar{X}}{\sigma} \quad (1)$$

The normalized data are stored in a spreadsheet for each volunteer. Each entry (window) will be made up of 93 columns (extracted characteristics) and an end column of each window. The purpose of this last column is to be able to know the time instant of each window and to be able to add another extra column, called label, which will indicate



according to the diagnosis provided by the neurology team the classification of the epileptic person's state (N-Normal; P-preictal; I-Ictal). It is noteworthy that the 5 windows (1 min) before the onset of an ictal state were classified as preictal as long as no other ictal state appeared [44]. A normal state follows an ictal state unless ictal patterns continue to appear. A preictal state will never appear before a normal state, since the ictal state represents the moments before a seizure. Figure 5 shows an example of how the process of classifying status epilepticus was carried out based on the information provided by the medical team. Once all the labels have been placed, the end column of each window is deleted as it does not provide any information to the predictive models. To make the dataset, all entries from all patients' spreadsheets are finally pooled and randomly shuffled with the aim of having a heterogeneous distribution of data. In total, the dataset consists of 2153 entries and 94 columns (extracted features and status classification label). Within the 2153 entries: 392 are labelled as I; 505 labelled as P and 1256 labelled as N;



**Figure 5.** Example of classification of status epilepticus based on the information provided by the medical team.

#### 2.4. Predictive Model Generation

To carry out the generation of predictive models using supervised Machine Learning techniques, the MATLAB® Classification Learner application has been used [45]. This software allows different predictive models to be generated quickly, providing different tools to evaluate the behavior of the model and search for the best type of classification model, including decision trees, discriminant analysis, support vector machines, logistic regression, nearest neighbors, Naive Bayes, kernel approximation, ensemble, and neural network classification. In addition, it allows the use of principal component analysis (PCA) to reduce the dimensionality of the predictor space [46].

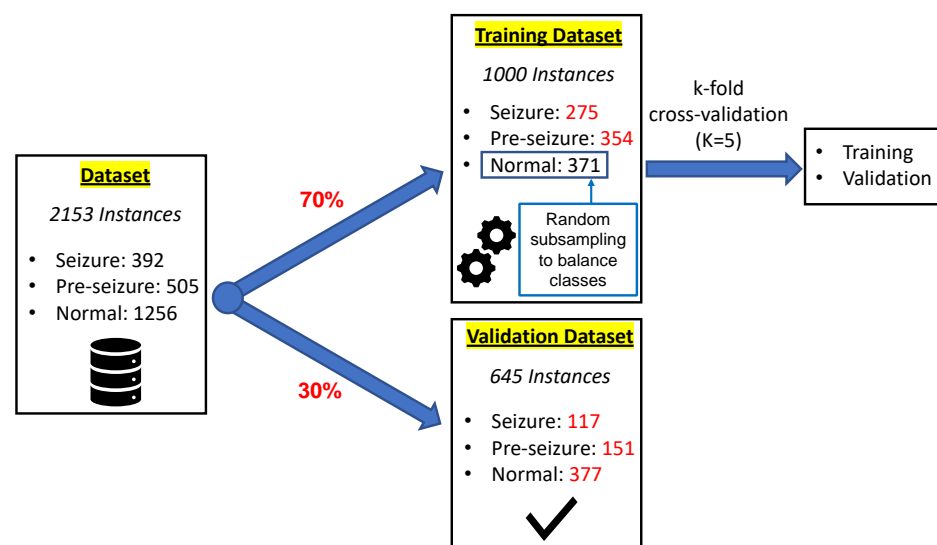
The original dataset has been divided into two parts. The main part will be used for the training of the different predictive models, while the remaining part is reserved for

the validation of these models. Specifically, it has been chosen that 70% of the data will be used for training, while the remaining 30% will be used for the validation of the selected predictive model.

To carry out the training of the predictive models, the dataset has been constructed by randomly choosing 70% of the classes from the original dataset. However, in this way the dataset is unbalanced, as the amount of data from the normal class is much more than the rest. Consequently, the generated models have a poor predictive performance, especially for the minority class (ictal). Therefore, the random sub-sampling (RUS) algorithm [47] has been applied to the majority (normal) class. This algorithm is based on selecting examples from the majority class and removing them from the training dataset to balance the data so that all classes have approximately the same amount of data. Finally, the generated dataset has 1000 instances. Specifically, this dataset consists of the following number of classes: 275 seizure; 354 Pre-seizure and 371 normal.

During training, a second division is performed on the aforementioned training dataset. The aim of this new split is to obtain a set used to train the model and a secondary set used to validate the model between training iterations. In this case, the cross validation “k-fold” has been used, with a value of k equal to 5 [48].

As for the validation of the selected model, a dataset of 645 instances has been used. Specifically, this dataset is made up of the following number of classes: 117 seizure; 151 pre-seizure and 377 normal. It has been constructed by randomly choosing 30% of the classes of the original dataset and therefore retains the same proportion of the number of labels as the original dataset. Figure 6 shows the schematic of the composition of the datasets used in the training and validation of the models.



**Figure 6.** Schematic of the composition of the dataset used in the training and validation of the models.

### 3. Results

The results obtained after training the different Machine Learning algorithms are shown below. Some models that have been optimized, using smaller predictor space, are also presented. In addition, the results of the validation of the best selected models are also shown.

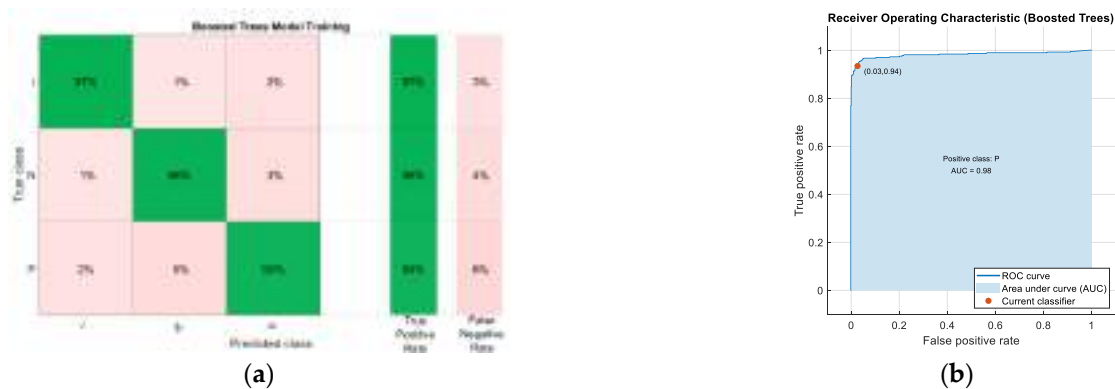
#### 3.1. Predictive Model Training

Predictive models have been generated using the whole predictor space and also using only the predictor space corresponding to the characteristics of the ear EEG signal. Table 2 shows the comparison of the results obtained after training the different machine learning algorithms studied, maintaining the default characteristics imposed by the Classification Learner tool. Among all the algorithms analyzed, the model providing the best results is

the Boosted Trees model (using the whole predictor space), of the Ensemble Learning type. This model showed a training accuracy of 95.5% after applying Bayesian optimization to obtain the optimal values of the hyperparameters. The confusion matrix after training is shown in Figure 7a. The ROC (Receiver Operating Characteristic) curve and its respective Area Under the Curve (AUC) are included in Figure 7b.

**Table 2.** Comparison of the obtained results after applying different machine learning algorithms using the whole predictor space and only the predictor space corresponding to the EEG signal features of the ear.

Machine Learning Algorithm	Accuracy (%) ECG, PPG, Ear EEG	Accuracy (%) Ear EEG
Fine Tree	92.3	84.2%
Linear discriminant	78.2	78.8%
Kernel Naive Bayes	83.1	78.4%
Linear SVM	75.1	78.3%
Quadratic SVM	83.7	84.0%
Cubic SVM	86.4	84.3%
Cosine KNN	78.2	83.9%
Weighted KNN	80.3	82.1%
Boosted Trees	95.5	86.9%
Bagged Trees	86.2	86.6%
Subspace KNN	93.2	87.9%
RUSBoosted Trees	93.8	87.0%



**Figure 7.** (a) Confusion matrix of the Boosted Trees model after training; (b) Receiver Operating Characteristic (ROC) curve and its respective Area Under Curve (AUC).

### 3.2. Reduced and Optimized Models

When the model is more complex, the training time increases and the prediction rate decreases. Consequently, to reduce the prediction space and therefore the model, the PCA algorithm has been used. The result of applying this algorithm is displayed in Table 3, where it is shown the variance of original data captured by different number of principal components. In particular, the components have been chosen in such a way that the variance of the original data is maintained at 95%. As a result, 31 components were maintained. The model that provides the best results is Subspace KNN, it has shown 89.9% validation predictions after training.

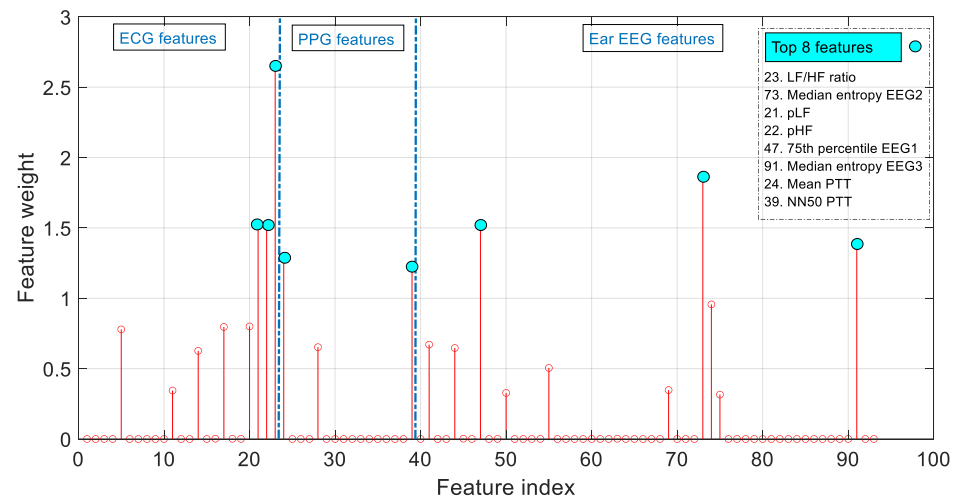
To assess the importance of the features chosen in the model and to analyze which are the input variables to which the model gives the highest feature weight in the prediction algorithm, the Neighborhood Component Algorithm (NCA) has been used [49]. Figure 8 shows a plot of the feature weights for each of the 93 predictors. In this figure, the 8 predictors with the highest weights (LF/HF ratio, Median entropy EEG2 (EEG channel 2), pLF, pHF, 75th percentile EEG1 (EEG channel 1), Median entropy EEG3 (EEG channel 3), Mean PTT, NN50 PTT) are highlighted. In a system where further optimization is required,



the variables that contribute least to the prediction could be excluded, allowing the model to be lightened.

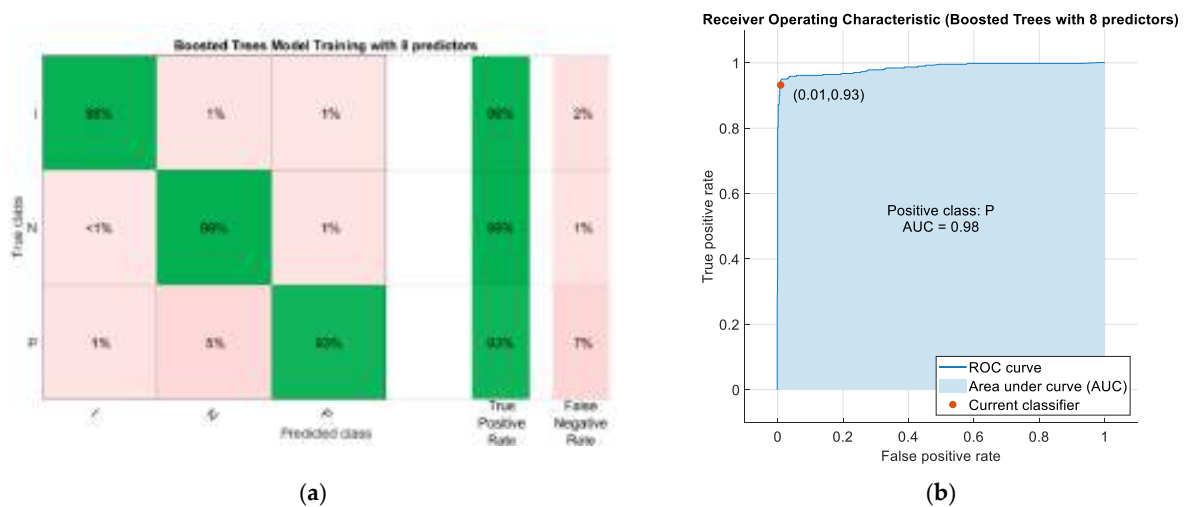
**Table 3.** Variance of original data captured by different number of principal components.

Number of Principal Components	Explained Variance
10	75%
23	90%
31	95%
72	99.99%
89	100%



**Figure 8.** Feature weights as a result of the Neighborhood Component Analysis (NCA).

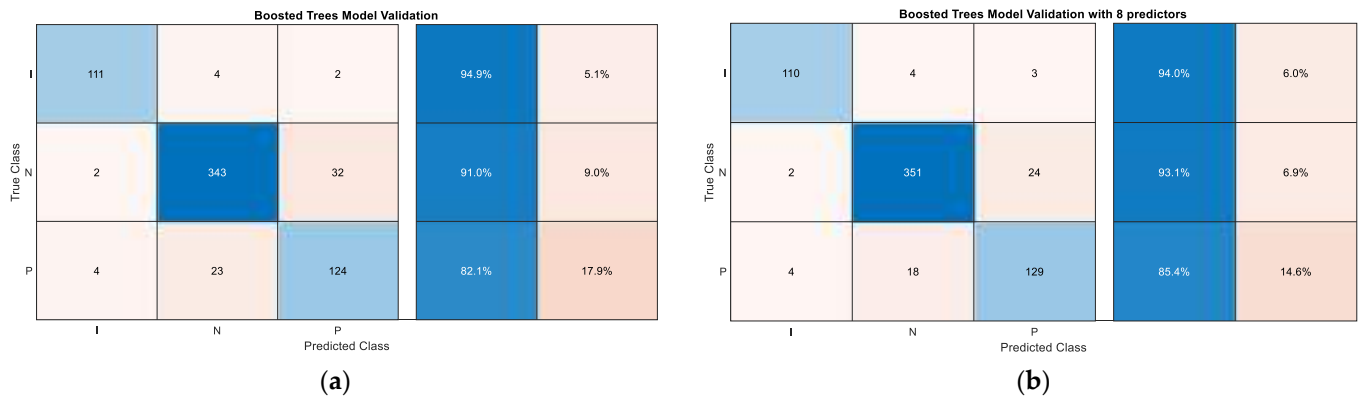
It should be noted that by choosing the eight predictors with the greatest weight after applying the NCA algorithm, a model with greater predictive power is obtained. Specifically, the model that provides the best results is Boosted Trees, of the Ensemble Learning type, to which Bayesian optimization has been applied to obtain the optimal values of the hyperparameters. This model has shown 96.5% accuracy after training. Figure 9 shows the confusion matrix of this model, as well as its ROC curve.



**Figure 9.** (a) Confusion matrix of the Boosted Trees model after training using the 8 predictors with the highest weights after applying the NCA algorithm; (b) Receiver Operating Characteristic (ROC) curve and its respective area under the curve (AUC).

### 3.3. Predictive Model Validation

Finally, validation of the Boosted Trees model using the entire predictor space and the Boosted Trees model using only eight predictors was performed with the data set intended for this purpose. The former model was found to have an overall accuracy of 89.61% in predicting status epilepticus against the new data, showing that the preictal class has a sensitivity of 82.1%. Figure 10a shows the confusion matrix as a result of this evaluation.



**Figure 10.** (a) Confusion matrix of the Boosted Trees model after validation; (b) Confusion matrix of the Boosted Trees model with 8 predictors after validation.

The second model (using only eight predictors) has an overall accuracy of 91.5% in predicting status epilepticus against the new data, showing that the preictal class has a sensitivity of 85.4%. Figure 10b shows the confusion matrix as a result of this evaluation.

## 4. Discussion

In this Section, the results presented above will be discussed. In addition, a comparison between the proposed device in this work and the proposed in the works of [23,24] is shown.

In view of the results obtained after applying the NCA algorithm, it can be seen that all three signals contribute information to the predictive model. The eight most relevant characteristics are highlighted in Figure 8. The parameters *LF/HF ratio*, *pHF* and *pLF* have a major contribution to the model, since according to [50], during the preictal phase there is a decrease in vagal activity and an increase in sympathetic activity. According to [51], the spectral entropy values for the ictal state are higher compared to the healthy states, thus the *median entropy* parameters (channel 2 and 3) also appear to be relevant. If further optimization is required, the variables that contribute the least to the prediction could be excluded. In this way, the model and the response time would be reduced.

Regarding the results obtained in the training, the Boosted Trees algorithm based on eight predictors was chosen as the model with the highest accuracy (96.5%). The Boosted Trees model based on the whole predictor space was also chosen for having a similar accuracy and being able to compare both models. However, the subspace KNN model obtained after reducing the predictor space using the PCA algorithm presented an accuracy of 89.9% when choosing the first 31 principal components (reducing the predictor space by one third). Since the available data set is not very large, it does not represent an improvement in terms of training time and the Boosted Trees model based on eight predictors presented higher accuracy with an even smaller predictor space.

Figure 7a shows the confusion matrix of the Boosted Trees model after being trained with the full predictor space. A very high true positive rate can be seen. In particular, class I (Ictal) has a true positive rate of 97%, N (normal) also 96% and P (Preictal) 94%. On the other hand, in Figure 7b it can be seen that the area under the curve (AUC) for the Preictal class is very close to 1 (0.98) which means that the results obtained in the evaluation are almost perfect. After validation of the Boosted Trees model based on the whole predictor space, as can be seen in Figure 10a, a lower accuracy than in training was obtained. In

particular, class I (Ictal) has a true positive rate of 94.9%, N (normal) also 91.0% and P (Preictal) 82.1%. When validation is performed with an unbalanced data set, it is observed that the algorithm confuses some instances of the normal class with the preictal class and vice versa, as the vast majority of false negatives obtained are due to this reason.

Figure 9a shows the confusion matrix of the Boosted Trees model based on eight predictors after training. It shows a very high rate of true positives. In particular, class I (Ictal) has a true positive rate of 98%, N (normal) also 99% and P (Preictal) 93%. On the other hand, in Figure 9b it can be seen that the area under the curve (AUC) for the Preictal class is very close to 1 (0.98) which means that the results obtained in the evaluation are almost perfect. After the validation of the Boosted Trees model, as can be seen in Figure 10b, the accuracy obtained was lower than in the training. In particular, class I (Ictal) has a true positive rate of 94.0%, N (normal) also 93.1% and P (Preictal) 85.4%. When validation is performed with an unbalanced data set, it is observed that the algorithm confuses some instances of the normal class with the preictal class and vice versa, since the vast majority of false negatives obtained are due to this reason.

In Table 4, a comparison between the proposed device in this work and the ones proposed in [23,24] is shown. This table gathers the most interesting characteristics of this device and compares them to the achievements from different state-of-the-art approaches by other authors (whether a self-developed device has been used to acquire the signals, whether it is wearable, the accuracy of the models, whether it can detect sleep seizures, the algorithm used and the signals that the algorithm is based on). This proposal consists of a device capable of acquiring ECG, PPG and ear EEG signals. From these signals, a Machine Learning model based on Boosted Trees has been developed with a sensitivity of 85.4% of the preictal class. On the other hand, the device developed in [23] only measures ECG and uses multivariate statistical process control (MSPC) with a sensitivity of 85.7%. In [24] no device has been developed, but an SVM model is described based on the ECG and EEG signals obtained with a non-wearable medical device with a sensitivity of 93.3%.

**Table 4.** Comparison of the developed model with other status epilepticus classification models.

Characteristics	This Device	Device in [23]	Model in [24]
Device	Yes	Yes	No
Wearable	Yes	Yes	No
Accuracy	85.4%	85.7%	93.3%
Sleep seizure	Yes	No	Yes
Algorithm	Boosted Trees	MSPC	SVM
Signal-based	ECG, PPG, Ear EEG	ECG	EEG, ECG

This device and the one proposed in [23] have a very similar sensitivity (~85%). However, the advantage of our device is that it is based on more signals than just the ECG signal. In an outpatient setting, due to the patient's movements in daily activities, the signals are significantly worse than those acquired in a clinical setting. The fact that more biomedical signals are acquired makes our device more robust to external disturbances. These external perturbations may not affect equally all acquired signals (bioelectrical signals (ECG and PPG) and optical signal (PPG)). Furthermore, in [23] ictal and interictal data while patients were sleeping were excluded from the analysis, so it does not have the ability to predict seizures while patients are sleeping. However, the generated models in this paper have been developed with data from sleeping patients, as can be seen in the experimental protocol.

In [24], only the implementation of a predictive model is presented, i.e., no wearable device capable of acquiring signals in an ambulatory setting has been developed. The signals have been acquired using medical equipment, which has the ability to eliminate artifacts and thus significantly improve the performance of the predictive models. However, the model presented in this paper and the model in [23] have been implemented with signals acquired with wearable devices. It should be noted that the accuracy of our model could

have been higher if the experiment had been performed with volunteers with the same type of epileptic seizures. Given the wearable nature of the used device, it is expected that this model can be tested with new epileptic patients in an outpatient setting.

## 5. Conclusions

A device capable of recording electrocardiogram (ECG), photoplethysmogram (PPG) and ear electroencephalogram (EEG) signals has been used with epileptic patients in a clinical environment. By processing these data and using supervised machine learning techniques, different predictive models capable of classifying the state of the epileptic person into normal, pre-seizure and seizure have been developed.

Although the developed device has been validated only in static conditions in order to compare with the clinical data, the model based on Boosted Trees based on eight predictors has obtained a prediction accuracy of 91.5% using only the data provided by the wearable device. Based on the accuracy of the predictive model, the developed device can potentially serve as a support tool to determine status epilepticus and prevent a seizure, thereby improving the lives of these people. Further advances in this technology can be expected by testing the developed model with epileptic patients in outpatient settings, and thus assessing the predictive capability in the patient's usual environment, as well as the development of new, more customizable models based on users' clinical history.

**Author Contributions:** Conceptualization, D.Z.-V. and J.M.S.-N.; methodology, D.Z.-V.; software, D.Z.-V.; validation, J.M.S.-N. and D.Z.-V.; formal analysis, D.Z.-V.; investigation, D.Z.-V. and J.M.V.-S.; resources, D.Z.-V.; data curation, D.Z.-V., J.M.-C. and J.M.V.-S.; writing—original draft preparation, D.Z.-V. and J.M.V.-S.; writing—review and editing, J.M.S.-N., D.Z.-V. and J.M.-C.; visualization, D.Z.-V.; supervision, J.M.S.-N. and D.Z.-V.; project administration, J.M.S.-N. and D.Z.-V.; funding acquisition, J.M.S.-N. and D.Z.-V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** The authors would like to thank the neurology team of the Hospital Vega Baja for their collaboration and the work they carry out. The work of D.Z.-V. was funded by Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital and European Social Fund through the ACIF predoctoral program, grant number ACIF/2019/058. The work of J.M.V.-S. is supported by the Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport (GVA) through FDGENT/2018/015 project.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the research ethics committee of Hospital Vega Baja de Orihuela. Registration code: PI-2021-009 (11 August 2021).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Not applicable.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Epilepsy. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (accessed on 30 June 2022).
2. Fisher, R.S.; Scharfman, H.E.; deCurtis, M. How can we identify ictal and interictal abnormal activity? *Adv. Exp. Med. Biol.* **2014**, *813*, 3–23.
3. Nijsen, T.M.E.; Arends, J.B.A.M.; Griep, P.A.M.; Cluitmans, P.J.M. The potential value of three-dimensional accelerometry for detection of motor seizures in severe epilepsy. *Epilepsy Behav.* **2005**, *7*, 74–84. [[CrossRef](#)]
4. Heldberg, B.E.; Kautz, T. Wearable sensors for semiology-independent seizure detection—Towards ambulatory monitoring of epilepsy. In Proceedings of the 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), Milan, Italy, 25–29 August 2015.
5. Tzallas, A.T.; Tsipouras, M.G.; Fotiadis, D.I. Epileptic Seizure Detection in EEGs Using Time–Frequency Analysis. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* **2009**, *13*, 703–710. [[CrossRef](#)]
6. Acharya, U.R.; Vinitha Sree, S.; Swapna, G.; Martis, R.J.; Suri, J.S. Automated EEG analysis of epilepsy: A review. *Knowl.-Based Syst.* **2013**, *45*, 147–165. [[CrossRef](#)]

7. You, S.; Cho, B.H.; Yook, S.; Kim, J.Y.; Shon, Y.M.; Seo, D.W.; Kim, I.Y. Unsupervised automatic seizure detection for focal-onset seizures recorded with behind-the-ear EEG using an anomaly-detecting generative adversarial network. *Comput. Methods Programs Biomed.* **2020**, *193*, 105472. [[CrossRef](#)]
8. Gu, Y.; Cleeren, E.; Dan, J.; Claes, K.; Van Paesschen, W.; Van Huffel, S.; Hunyadi, B. Comparison between scalp EEG and behind-the-ear EEG for development of a wearable seizure detection system for patients with focal epilepsy. *Sensors* **2018**, *18*, 29. [[CrossRef](#)]
9. Bleichner, M.G.; Debener, S. Concealed, Unobtrusive Ear-Centered EEG Acquisition: cEEGrids for Transparent EEG. *Front. Hum. Neurosci.* **2017**, *11*, 163. [[CrossRef](#)]
10. Rafie, N.; Kashou, A.H.; Noseworthy, P.A. ECG Interpretation: Clinical Relevance, Challenges, and Advances. *Hearts* **2021**, *2*, 505–513. [[CrossRef](#)]
11. Uijtdehaage, S.H.J.; Thayer, J.F. Accentuated antagonism in the control of human heart rate. *Clin. Auton. Res.* **2000**, *10*, 107–110. [[CrossRef](#)]
12. Massin, M.M.; Maeyns, K.; Withofs, N.; Ravet, F.; Gérard, P. Circadian rhythm of heart rate and heart rate variability. *Arch. Dis. Child* **2000**, *83*, 179–182. [[CrossRef](#)]
13. Myers, K.A.; Bello-Espinosa, L.E.; Symonds, J.D.; Zuberi, S.M.; Clegg, R.; Sadleir, L.G.; Buchhalter, J.; Scheffer, I.E. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia* **2018**, *59*, 1372–1380. [[CrossRef](#)]
14. Block, R.C.; Yavarimanesh, M.; Natarajan, K.; Carek, A.; Mousavi, A.; Chandrasekhar, A.; Kim, C.-S.; Zhu, J.; Schifitto, G.; Mestha, L.K.; et al. Conventional pulse transit times as markers of blood pressure changes in humans. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 16373. [[CrossRef](#)]
15. Nass, R.D.; Hampel, K.; Elger, C.E.; Surges, R. Blood Pressure in Seizures and Epilepsy. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 501. [[CrossRef](#)]
16. Post-ictal Physiology: Adding Blood Pressure to the Equation. Available online: <https://www.epilepsy.com/article/2016/12/post-ictal-physiology-adding-blood-pressure-equation> (accessed on 30 June 2022).
17. Embrace2®. Available online: <https://www.empatica.com/en-eu/embrace2/> (accessed on 30 June 2022).
18. MJN. Seras®. Available online: <https://mjn.cat/> (accessed on 30 June 2022).
19. EpiWatch®. Available online: <https://www.apple.com/es/researchkit/> (accessed on 30 June 2022).
20. SmartWatch by Smart Monitor®. Available online: <https://www.epilepsy.com/deviceapedia/smartwatch-smart-monitor-0> (accessed on 30 June 2022).
21. Patterson, A.L.; Mudigoudar, B.; Fulton, S. SmartWatch by SmartMonitor: Assessment of seizure detection efficacy for various seizure types in children: A large prospective single-center study. *Pediatr. Neurol.* **2015**, *53*, 309–311. [[CrossRef](#)]
22. EpiCare@Home. Available online: <https://www.epicareathome.com/> (accessed on 30 June 2022).
23. Yamakawa, T.; Miyajima, M.; Fujiwara, K.; Kano, M.; Suzuki, Y.; Watanabe, Y.; Watanabe, S.; Hoshida, T.; Inaji, M.; Maehara, T. Wearable Epileptic Seizure Prediction System with Machine-Learning-Based Anomaly Detection of Heart Rate Variability. *Sensors* **2020**, *20*, 3987. [[CrossRef](#)]
24. Billeci, L.; Tonacci, A.; Varanini, M.; Detti, P.; de Lara, G.Z.M.; Vatti, G. Epileptic seizures prediction based on the combination of EEG and ECG for the application in a wearable device. In Proceedings of the 2019 IEEE 23rd International Symposium on Consumer Technologies (ISCT), Ancona, Italy, 19–21 June 2019; pp. 28–33. [[CrossRef](#)]
25. Nasser, M.; Pal Attia, T.; Joseph, B.; Gregg, N.M.; Nurse, E.S. Non-invasive wearable seizure detection using long-short-term memory networks with transfer learning. *J. Neural Eng.* **2021**, *18*, 056017. [[CrossRef](#)]
26. Pavei, J.; Heinzen, R.G.; Novakova, B.; Walz, R.; Serra, A.J.; Reuber, M.; Ponnusamy, A.; Marques, J.L.B. Early seizure detection based on cardiac autonomic regulation dynamics. *Front. Physiol.* **2017**, *8*, 765. [[CrossRef](#)]
27. Zhou, M.; Tian, C.; Cao, R.; Wang, B.; Niu, Y.; Hu, T.; Guo, H.; Xiang, J. Epileptic Seizure Detection Based on EEG Signals and CNN. *Front. Neuroinform.* **2018**, *10*, 12–95. [[CrossRef](#)]
28. Kusmakar, S.; Karmakar, C.; Yan, B.; Obrien, T.; Muthuganapathy, R.; Palaniswami, M. Automated Detection of Convulsive Seizures Using a Wearable Accelerometer Device. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **2019**, *66*, 421–432. [[CrossRef](#)]
29. Zambrana-Vinaroz, D.; Vicente-Samper, J.M.; Sabater-Navarro, J.M. Validation of Continuous Monitoring System for Epileptic Users in Outpatient Settings. *Sensors* **2022**, *22*, 2900. [[CrossRef](#)]
30. EEG Nicolet V32®. Available online: <https://neuro.natus.com/es-es/productos-y-servicios/sistema-de-eeeg-nicoletone> (accessed on 30 June 2022).
31. Zambrana-Vinaroz, D.; Vicente-Samper, J.M.; Juan, C.G.; Esteve-Sala, V.; Sabater-Navarro, J.M. Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer. *Sensors* **2022**, *19*, 4311. [[CrossRef](#)]
32. Wood, C.; Cano, V.A. La Hiperventilación y el Trastorno de Angustia a la Luz de un Marco Cognitivo. *Clín. Salud.* **2021**, *20*, 57–66.
33. Liu, T.; Truong, N.D.; Nikpour, A.; Zhou, L.; Kavehei, O. Epileptic Seizure Classification with Symmetric and Hybrid Bilinear Models. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* **2020**, *24*, 2844–2851. [[CrossRef](#)]
34. Albaqami, H.; Hassan, G.M.; Datta, A. Wavelet-Based Multi-Class Seizure Type Classification System. *Appl. Sci.* **2022**, *12*, 5702. [[CrossRef](#)]
35. Esco, M.R.; Flatt, A.A. Ultra-short-term heart rate variability indexes at rest and post-exercise in athletes: Evaluating the agreement with accepted recommendations. *J. Sport. Sci. Med.* **2014**, *13*, 535–541.
36. Shaffer, F.; Ginsberg, J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front. Public Health* **2017**, *5*, 258. [[CrossRef](#)]
37. DeGiorgio, C.M.; Miller, P.; Meymandi, S. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: The SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav.* **2010**, *19*, 78–81. [[CrossRef](#)]
38. Kim, D.; Koo, H.; Lee, W.; Kim, M. Application and Limitation of Frequency Domain, LF/HF Component in Heart Rate Variability as an Acute Stress Index. *Age* **2014**, *30*, 39.



39. Heathers, J.A.J. Everything Hertz: Methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Front. Physiol.* **2014**, *5*, 177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Sánchez-Hernández, S.E.; Salido-Ruiz, R.A.; Torres-Ramos, S.; Román-Godínez, I. Evaluation of Feature Selection Methods for Classification of Epileptic Seizure EEG Signals. *Sensors* **2022**, *22*, 3066. [[CrossRef](#)]
41. Boonyakitanton, P.; Lek-Uthai, A.; Chomtho, K.; Songsiri, J. A review of feature extraction and performance evaluation in epileptic seizure detection using EEG. *Biomed. Signal Process. Control* **2020**, *57*, 101702. [[CrossRef](#)]
42. Snyder, D.E.; Echaz, J.; Grimes, D.B.; Litt, B. The statistics of a practical seizure warning system. *J. Neural Eng.* **2008**, *5*, 392–401. [[CrossRef](#)]
43. Autoregressive Power Spectral Density Estimate—Burg’s Method. Available online: <https://es.mathworks.com/help/signal/ref/pburg.html> (accessed on 30 June 2022).
44. Zijlmans, M.; Jacobs, J.; Kahn, Y.U.; Zemann, R.; Dubeau, F.; Gotman, J. Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* **2011**, *122*, 664–671. [[CrossRef](#)]
45. Classification Learner App. Available online: <https://www.mathworks.com/help/stats/classificationlearner-app.html> (accessed on 30 June 2022).
46. Principal Component Analysis (PCA). Available online: <https://www.mathworks.com/help/stats/principal-component-analysis-pca.html> (accessed on 30 June 2022).
47. González-Barcenas, V.M.; Rendón, E.; Alejo, R.; Granda-Gutiérrez, E.E.; Valdovinos, R.M. Addressing the Big Data Multi-class Imbalance Problem with Oversampling and Deep Learning Neural Networks. In *Pattern Recognition and Image Analysis*; Morales, A., Fierrez, J., Sánchez, J.S., Ribeiro, B., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2019; pp. 216–224.
48. Browne, M.W. Cross-Validation Methods. *J. Math. Psychol.* **2000**, *44*, 108–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Neighborhood Component Analysis (NCA) Feature Selection. Available online: <https://www.mathworks.com/help/stats/neighborhood-component-analysis.html> (accessed on 30 June 2022).
50. Billeci, L.; Marino, D.; Insana, L.; Vatti, G.; Varanini, M. Patient-specific seizure prediction based on heart rate variability and recurrence quantification analysis. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0204339. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Mirzaei, A.; Ayatollahi, A.; Gifani, P.; Salehi, L. Spectral Entropy for Epileptic Seizures Detection. In Proceedings of the 2010 2nd International Conference on Computational Intelligence, Communication Systems and Networks, Liverpool, UK, 28–30 July 2010; pp. 301–307. [[CrossRef](#)]

# BIBLIOGRAFÍA

---

- [1] P. J. Serrano-Castro, J. A. Mauri-Llerda, F. J. Hernández-Ramos, J. C. Sánchez-Alvarez y B. Parejo-Carbonell, «Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a Population-Based Study,» *The Scientific World Journal*, vol. 2015, nº 602710, 2015.
- [2] M. Baulac, H. d. Boer, C. Elger, M. Glynn y R. Kälviäinen, «Epilepsy priorities in Europe: A report of the ILAE-IBE Epilepsy Advocacy Europe Task Force,» *Epilepsia*, vol. 56, nº 11, pp. 1687-95, 2015.
- [3] R. García-Ramosa, A. G. Pastor, J. Masjuan, C. Sánchez y A. Gil, «FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España,» *Neurología*, vol. 26, nº 9, pp. 548-555, 2011.
- [4] C. E. Begley y T. L. Durgin, «The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates,» *Epilepsia*, vol. 56, nº 9, pp. 1376-87, 2015.
- [5] L. Jehi y S. Schuele, «Sudden death in epilepsy: Where is the “heart” of the problem?,» *Neurology*, vol. 85, nº 3, pp. 208-209, 2015.
- [6] P. Ryvlin, L. Nashef, S. D. Lhatoo, L. M. Bateman, J. Bird, A. Bleasel, P. Boon y A. Crespel, «Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study,» *Lancet Neurol.*, vol. 12, nº 10, pp. 966-77, 2013.
- [7] R. J. Lamberts, M. T. Blom, M. Wassenaar y e. al, «Sudden cardiac arrest in people with epilepsy in the community,» *Neurology*, vol. 85, nº 3, pp. 212-218, 2015.
- [8] «Epilepsy world map-Deaths per million persons,» [En línea]. Available: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/54/Epilepsy\\_world\\_map-Deaths\\_per\\_million\\_persons-WHO2012.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/54/Epilepsy_world_map-Deaths_per_million_persons-WHO2012.svg). [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [9] E. Dolgin, «Technology: Dressed to detect,» *Nature*, vol. 511, nº 7508, 2014.
- [10] Sociedad Española de Neurología, Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones, Madrid: Luzán 5, 2019.
- [11] K. G. Hampel, M. Garcés-Sánchez, A. Gómez-Ibáñez, M. Palanca-Cámara y V. Villanueva, «Desafíos diagnósticos en epilepsia,» *Rev Neurol*, vol. 68, nº 6, pp. 255-263, 2019.

- [12] C. Valencia-Calderón, J. Rumià-Arboix, G. Conesa-Bertrán, A. Calderón-Valdiviezo, P. Barrio-Fernández, J. González-Alarcón y J. Gutiérrez-Morales, «Estado actual de la cirugía de la epilepsia en España,» *Rev Neurol*, vol. 72, nº 3, pp. 92-102, 2021.
- [13] M. Panebianco, A. Rigby, J. Weston y A. G. Marson, «Vagus nerve stimulation for partial seizures,» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2015, nº 4, 2015.
- [14] A. Y. Izquierdo, «Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología,» *Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*, vol. 17, nº 5, pp. 1068-1073, 2005.
- [15] J. G. Menacho y J. J M Olivé Plana, «Epidemiología de la patología neurológica ambulatoria en el Baix Camp (Tarragona) durante 1999,» *Neurología*, vol. 16, nº 4, pp. 154-162, 2001.
- [16] A. López y C. Macaya, Libro de la salud cardiovascular del hospital clínico San Carlos de la fundación BBVA, Madrid: Fundación BBVA, 2009.
- [17] A. Bayés, Manual de Electrocardiografía básica, Barcelona: Caduceo Multimedia, 2014.
- [18] G. Rosales-Sotoa, R. Corsini-Pino, M. Monsálves-Álvarez y R. Yáñez-Sepúlveda, «Respuesta del balance simpático-parasimpático de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante una semana de entrenamiento aeróbico en ciclistas de ruta,» *revista andaluza de medicina del deporte*, vol. 9, nº 4, pp. 143-147, 2021.
- [19] C. M. DeGiorgio, P. Miller, S. Meymandi, A. Chin, J. Epps, S. Gordon, J. Gornbein y R. M. Harper, «RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory,» *Epilepsy Behav*, vol. 19, nº 1, pp. 78-81, 2010.
- [20] D. P. Golden, R. A. Wolthuis y G. W. Hoffler, «A Spectral Analysis of the Normal Resting Electrocardiogram,» *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 20, nº 5, pp. 366-372, 1973.
- [21] C. V. Silva y V. G. Rojas, «Design and implementation of a digital,» *Rev. Fac. Ing. Univ. Antioquia*, nº 55, pp. 99-107, 2010.
- [22] D. Díaz, P. Luna, J. Casas y R. Pallàs, «Consideraciones sobre la denominación de los electrodos para señales bioeléctricas externas,» de *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica. "XXX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2012)*, San Sebastián, 2012.



- [23] «Representación esquemática de un electrocardiograma normal,» [En línea]. Available: [https://es.wikipedia.org/wiki/Electrocardiograma#/media/Archivo:Sinus\\_RhythmLabels-es.svg](https://es.wikipedia.org/wiki/Electrocardiograma#/media/Archivo:Sinus_RhythmLabels-es.svg). [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [24] G. Goldich, «El electrocardiograma de 12 derivaciones: Parte I: reconocimiento de los hallazgos normales,» *Nursing*, vol. 32, n° 2, pp. 28-34, 2015.
- [25] «Derivaciones del Electrocardiograma,» [En línea]. Available: <https://www.my-ekg.com/generalidades-ekg/derivaciones-cardiacas.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [26] M. A. Serhani, H. T. E. Kassabi, H. Ismail y A. N. Navaz, «ECG Monitoring Systems: Review, Architecture, Processes, and Key Challenges,» *Sensors*, vol. 20, n° 6, p. 1796, 2020.
- [27] K. Fujiwara, M. Miyajima, T. Yamakawa, E. Abe, Y. Suzuki, Y. Sawada y M. Kano, «Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features,» *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 63, n° 6, p. 2016, 1321-1332.
- [28] F. Sana, E. M. Isselbacher MD y J. P. Singh, «Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring,» *J Am Coll Cardiol*, vol. 75, n° 13, pp. 1582-1592, 2020.
- [29] A. S. Al-Fahoum, A. Al-Zaben y W. Seafan, «A multiple signal classification approach for photoplethysmography signals in healthy and athletic subjects,» *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*, vol. 17, n° 1, pp. 1-23, 2015.
- [30] D. Castaneda, A. Esparza, M. Ghamari, C. Soltanpur y H. Nazeran, «A review on wearable photoplethysmography sensors and their potential future applications in health care,» *Int J Biosens Bioelectron*, vol. 4, n° 4, pp. 195-202, 2018.
- [31] G. Celi, M. Rocha y M. Yapur, «Mediciones Fotopletismográficas,» *Esc. Super. Politécnica del Litoral Cent. Investig. Científica y Tecnológica*, pp. 1-9.
- [32] R. C. Block, M. Yavarimanesh y K. N. e. al, «Conventional pulse transit times as markers of blood pressure changes in humans,» *Sci Rep*, vol. 10, n° 1, p. 16373, 2020.
- [33] M. Elgendi, R. Fletcher, Y. Liang, N. Howard, N. H. Lovell, D. Abbott, K. Lim y R. Ward, «The use of photoplethysmography for assessing hypertension,» *npj Digital Medicine*, vol. 2, n° 60, 2019.
- [34] R. D. Nass, K. Hampel, C. E. Elger, C.E. y R. Surges, «Blood Pressure in Seizures and Epilepsy,» *Front. Neurol*, vol. 10, 2019.

- [35] «Post-ictal Physiology: Adding Blood Pressure to the Equation,» [En línea]. Available: <https://www.epilepsy.com/stories/post-ictal-physiology-adding-blood-pressure-equation>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [36] J. Blacher, R. Asmar, S. Djane, G. M. London y M. E. Safar, «Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients,» *Hypertension*, vol. 33, nº 5, pp. 1111-7, 1999.
- [37] J. I. Davies y A. D. Struthers, «Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses,» *J Hypertens*, vol. 21, nº 3, pp. 463-72, 2003.
- [38] E. J. Rusak, C. A. Bellido, O. R. Iavicoli y S. T. Vázquez, «La velocidad de la onda del pulso como método para evaluar la función endotelial,» *Revista Argentina de Cardiología*, vol. 78, nº 1, pp. 17-22, 2010.
- [39] J. V. Basmajian y C. J. D. Luca, *Muscles alive : their functions revealed by electromyography*, Baltimore: Williams & Wilkins, 1985.
- [40] J. R. Cram, G. S. Kasman y J. Holtz, *Introduction to Surface Electromyography*, Gaithersburg: Aspen, 1998.
- [41] M. B. Raez, M. S. Hussain y F. Mohd-Yasin, «Techniques of EMG signal analysis: detection, processing, classification and applications,» *Biological procedures online*, vol. 8, pp. 11-35, 2006.
- [42] F. Rey, D. R. Rodríguez, G. Gual, L. C. Tutusaus y A. Germán, «Aplicaciones de la electromiografía de superficie en el deporte,» *Apunts: Medicina de l'esport*, vol. 45, nº 166, pp. 127-136, 2010.
- [43] O. Salem, Y. Rebhi, A. Boumaza y A. Mehaoua, «Detection of nocturnal epileptic seizures using wireless 3-D accelerometer sensors,» de *IEEE 16th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom)*, Natal, 2014.
- [44] V. Medved, S. Medved y I. Kovač, «Critical Appraisal of Surface Electromyography (sEMG) as a Taught Subject and Clinical Tool in Medicine and Kinesiology,» *Frontiers in Neurology*, vol. 11, p. 1319, 2020.
- [45] E. R. Kandel, J. H. Schwartz y T. M. Jessell, *Principles of neural science*, New York: McGraw-hill, 2000.
- [46] C. Alevia, «El cerebro humano,» *Neurociencias*, [En línea]. Available: <https://www.clinicaalevia.com/el-cerebro-humano-the-human-brain/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].

- [47] F. Ramos-Arguelles y e. al, «Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas,» *Anales Sis San Navarra*, vol. 32, nº 3, pp. 69-82, 2009.
- [48] M. G. Tsipouras, «Spectral information of EEG signals with respect to epilepsy classification,» *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, nº 10, 2019.
- [49] A. Tzallas, M. Tsipouras y D. Fotiadis, «Epileptic seizure detection in EEGs using time–frequency analysis,» *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol. 13, nº 5, pp. 703-710, 2009.
- [50] P. Rubio, K. Hampel y P. Giner, «Capítulo 2 Grafoelementos, artefactos e informe del EEG.,» de *Guía práctica de Epilepsia de la Comunidad Valenciana*, Madrid, Entorno digital, 2020, pp. 29-48.
- [51] D. Taussig, A. Montavont y J. Isnard, «Invasive EEG explorations,» *Neurophysiol Clin*, vol. 45, nº 1, pp. 113-9, 2015.
- [52] M. Seeck, L. Koessler, T. Bast, F. Leijten y C. Michel, «La serie de electrodos estandarizados del EEG del IFCN.,» *Neurofisiología clínica*, vol. 128, nº 10, pp. 2070-2077, 2017.
- [53] V. Jurcak, D. Tsuzuki y I. Dan, «10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems,» *Neuroimage*, vol. 34, nº 4, pp. 1600-11, 2007.
- [54] F. L. Sanmillan Vidoy, «Detección de crisis epilépticas a partir del electroencefalograma,» de *Trabajo Fin de Grado*, Sevilla, 2017.
- [55] L. Rios P y C. Alvarez D, «Aporte de los distintos métodos electroencefálicos (eeg) al diagnóstico de las epilepsias,» *Revista Médica Clínica de las Condes*, vol. 24, nº 6, pp. 953-957, 2013.
- [56] S. J. Smith, «EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy,» *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 76, nº 2, pp. 2-7, 2005.
- [57] L. Aguilar-Fabré, R. F. Rodríguez-Valdés, J. Ricardo-Garcell y e. al, «Patrones electroencefalográficos ictales e interictales en el estudio de las encefalopatías epilépticas de la infancia,» *Rev Mex Neuroci*, vol. 15, nº 2, pp. 93-100, 2014.
- [58] «Punta-onda lenta epiléptico en descargas monitorizadas con EEG,» [En línea]. Available: <https://es.wikipedia.org/wiki/Electroencefalograf%C3%ADa#/media/Archivo:Spike-waves.png>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].

- [59] R. A. McCleary, «The nature of the galvanic skin response,» *Psychological Bulletin*, vol. 47, n<sup>o</sup> 2, pp. 97-117, 1950.
- [60] M. V. Villarejo, B. G. Zampirain y A. M. Zorrilla, «A stress sensor based on Galvanic Skin Response (GSR) controlled by ZigBee,» *Sensors*, vol. 12, n<sup>o</sup> 5, pp. 6075-6101, 2012.
- [61] M. Sharma, S. Kacker y M. Sharma, «A Brief Introduction and Review on Galvanic Skin Response,» *International Journal of Medical Research Professionals*, 2016.
- [62] O. Pabst, C. Tronstad, S. Grimnes, D. Fowles y Ø. G. Martinsen, «Comparison between the AC and DC measurement of electrodermal activity,» *Psychophysiology*, vol. 54, 2017.
- [63] L. D. Bolaños, J. M. Vicente-Samper, D. Zambrana-Vinaroz, O. A. Vivas, V. Esteve Sala y J. M. Sabater-Navarro, «Dispositivo EDA de bajo costo para el cribado de la neuropatía diabética,» de *IEEE 32<sup>o</sup> Simposio Internacional de Sistemas Médicos Computacionales 2019 (CBMS)*, Córdoba, 2019.
- [64] M. Z. Poh, T. Loddenkemper, C. Reinsberger, N. C. Swenson, S. Goyal, M. C. Sabtala, J. R. Madsen y R. W. Picard, «Convulsive seizure detection using a wrist-worn electrodermal activity and accelerometry biosensor,» *Epilepsia*, vol. 53, n<sup>o</sup> 5, pp. 93-7, 2012.
- [65] Y. Nagai, L. H. Goldstein, P. B. Fenwick y M. R. Trimble, «Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study,» *Epilepsy Behav.*, vol. 5, n<sup>o</sup> 2, pp. 216-23, 2004.
- [66] M. Z. Poh, T. Loddenkemper, N. C. Swenson, S. Goyal, J. R. Madsen y R. W. Picard, «Continuous monitoring of electrodermal activity during epileptic seizures Continuous monitoring of electrodermal activity during epileptic seizures,» de *32nd IEEE EMBS Conf*, Buenos Aires, 2010.
- [67] T. M. Nijsen, J. B. Arends, P. A. Griep y P. J. Cluitmans, «The potential value of three-dimensional accelerometry for detection of motor seizures in severe epilepsy,» *Epilepsy Behav.*, vol. 7, n<sup>o</sup> 1, pp. 74-84, 2005.
- [68] B. E. Heldberg y T. Kautz, «Using wearable sensors for semiology-independent seizure detection—towards ambulatory monitoring of epilepsy,» de *37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Milán, 2015.
- [69] I. Conradsen, P. Wolf, T. Sams, H. Sorensen y S. Beniczky, «Patterns of muscle activation during generalized tonic and tonic-clonic epileptic seizures,» *Epilepsia*, vol. 52, n<sup>o</sup> 11, pp. 2125-2132, 2011.

- [70] «Sami®, the sleep activity monitor,» [En línea]. Available: <https://www.samialert.com/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [71] C. Carlson, V. Arnedo, M. Cahill y O. Devinsky, «Detecting nocturnal convulsions: efficacy of the MP5 monitor,» *Seizure-European Journal of Epilepsy*, vol. 18, n° 3, pp. 225-7, 2009.
- [72] K. V. Poppel, S. P. Fulton, A. McGregor, M. Ellis, A. Patrones y J. Wheless, «Prospective Study of the Emfit Movement Monitor,» *Journal of child Neurology*, vol. 28, n° 11, pp. 1434-1436, 2013.
- [73] «Brain Sentinel®,» [En línea]. Available: <https://brainsentinel.com/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [74] A. L. Patterson, B. Mudigoudar, S. Fulton y e. al, «SmartWatch by SmartMonitor: assessment of seizure detection efficacy for various seizure types in children: a large prospective single-center study,» *Pediatric Neurology*, vol. 53, n° 4, pp. 309-311, 2015.
- [75] W. H. Organization, *Adherence to long-term therapies : evidence for action*, Geneva : World Health Organization, 2003.
- [76] A. F. Hussein y e. al, «Focal and non-focal epilepsy localization: A review,» *IEEE Access*, vol. 6, pp. 49306-49324, 2018.
- [77] C. Chiara, M. Migliorini, F. Onorati, G. Regalia y R. Picard, «Tuning decision thresholds for active/rest periods significantly improves seizure detection algorithm performance: an evaluation using Embrace smartwatch on outpatient settings,» de *32° International Epilepsy Congress*, Barcelona, 2017.
- [78] R. Picard, G. Regalia, C. Caborni, M. Migliorini y F. Onorati, «Real-time seizure detection performance with Embrace alert system: one year real-life setting case study,» de *MobilHealth*, Copenhagen, 2017.
- [79] «MJN-Seras®,» [En línea]. Available: <https://mjn.cat/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [80] «EpiWatch®,» [En línea]. Available: <https://www.apple.com/es/researchkit/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [81] M. Ezzai, A. López, A. Rodgers, S. Vander Hoorn y C. Murray, «Selected major risk factors and global and regional burden of disease,» *Lancet*, vol. 360, n° 9343, p. 1347-1360, 2002.
- [82] «A global brief on Hypertension. World health organization,» [En línea]. Available: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO\\_DCO\\_W](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_W)

- HD\_2013.2\_eng.pdf;jsessionid=DB8EACDFB98C92BB62F515584EC7F3FF?sequence=1. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [83] M. Gonzalez, «Concordance analysis between manual and automatic sphygmomanometers used in a military unit, in rest and after a physical exercise,» *Sanid. Mil.*, vol. 74, n° 1, p. 13–19, 2018.
- [84] A. Mateu, G. Ferrándiz, J. Gruartmoner, C. Mesquida y Y. Sabatier, «Techniques available for hemodynamic monitoring. Advantages and limitations,» *Med. Intensiva*, vol. 36, n° 3, p. 434–444, 2012.
- [85] E. Liton y M. Morgan, «The PiCCO monitor: A review,» *Anaesth. Intensive Care*, vol. 40, n° 3, p. 393–409, 2012.
- [86] T. Hamilton, L. Huber y M. Jessen, «PulseCO: A less-invasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery,» *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 74, n° 4, p. 1408–1412, 2002.
- [87] S. Romagnoli, S. Bevilacqua, C. Lazzeri, F. Ciappi, D. Dini, C. Pratesi, G. Gensini y S. Romano, «Most care®: a minimally invasive system for hemodynamic monitoring powered by the pressure recording analytical method (PRAM),» *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth*, vol. 1, n° 2, pp. 20-27, 2009.
- [88] X. Ding, «Continuous Blood Pressure Measurement From Invasive to Unobtrusive: Celebration of 200th Birth Anniversary of Carl Ludwig,» *IEEE J. Biomed. Health. Inform.*, vol. 20, n° 6, pp. 1455-1465, 2016.
- [89] R. Lazazzera, Y. Belhaj y G. Carrault, «A New Wearable Device for Blood Pressure Estimation Using Photoplethysmogram,» *Sensors*, vol. 19, n° 11, p. 2557, 2019.
- [90] J. Allen, «Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement,» *Physiol Meas*, vol. 28, n° 3, pp. 1-39, 2007.
- [91] S. H. Liu, D. C. Cheng y C. H. Su, «A Cuffless Blood Pressure Measurement Based on the Impedance Plethysmography Technique,» *Sensors*, vol. 17, n° 5, p. 1176, 2017.
- [92] Z. D. Liu, J. K. Liu, B. Wen, Q. Y. He, Y. Li y F. Miao, «Cuffless Blood Pressure Estimation Using Pressure Pulse Wave Signals,» *Sensors*, vol. 18, n° 12, p. 4227, 2018.
- [93] R. Mukkamala, J. O. Hahn, O. T. Inan, L. K. Mestha, C. S. Kim, H. Töreyn y S. Kyal, «Towards Ubiquitous Blood Pressure Monitoring via Pulse Transit Time: Theory and Practice,» *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 62, n° 8, p. 1879–1901, 2015.
- [94] A. Rasool, M. Rafiq, A. Nasir y K. M., «Continuous and Noninvasive Blood Pressure Estimation by Two-Sensor Measurement of Pulse Transit Time,»

- de *14th International Conference on Emerging Technologies (ICET)*, Islamabad, 2018.
- [95] M. Sharma, K. Barbosa, V. Ho, D. Griggs, T. Ghirmai, S. K. Krishnan, T. K. Hsiai, J. C. Chiao y H. Cao, «Cuff-Less and Continuous Blood Pressure Monitoring: A Methodological Review,» *Technologies*, vol. 5, n° 2, p. 21, 2017.
- [96] T. H. Huynh, R. Jafari y W. Chung, «Noninvasive Cuffless Blood Pressure Estimation Using Pulse Transit Time and Impedance Plethysmography,» *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 66, n° 4, p. 967–976, 2019.
- [97] Y. Zheng, B. P. Yan, Y. Zhang, C. M. Yu y C. C. Poon, «Wearable cuff-less PTT-based system for overnight blood pressure monitoring,» de *35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Osaka, 2013.
- [98] «SphygmoCor,» [En línea]. Available: <http://cardiosistemas.com.ar/presion-arterial-central.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [99] A. Milan, G. Zocaro, D. Leone, F. Tosello y L. Buraioli, «Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies,» *J. Hypertens*, vol. 37, n° 8, p. 1547–1557, 2019.
- [100] V. Fabian, L. Matera, K. Bayerova, J. Havlik, V. Kremen, J. Pudil, P. Sajgalik y D. Zemanek, «Noninvasive Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity by the Brachial Occlusion-Cuff Technique: Comparative Study,» *Sensors*, vol. 19, n° 16, p. 3467, 2019.
- [101] G. L. Xie, J. H. Wnag, Y. Zhou, H. Xu, J. H. Sun y S. R. Yang, «Association of high blood pressure with heart rate variability in children,» *Iran J. Pediatr*, vol. 23, n° 1, pp. 37-44, 2013.
- [102] «e-Health Sensor Platform V1.0 for Arduino and Raspberry Pi [Biometric/Medical Applications]. E-Health—Sensors—Shop,» [En línea]. Available: <https://cooking-hacks.com/index.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [103] L. J. Cymberknop, W. Legnani, F. M. Pessana y A. R. L, «Procesamiento no lineal de señales cardiovasculares: marco conceptual para la detección de patologías,» *Proyecciones*, vol. 11, n° 2, p. 11–28, 2013.
- [104] W. Lin, H. Wang, O. W. Samuel y G. Li, «Using a new PPG indicator to increase the accuracy of PTT-based continuous cuffless blood pressure estimation,» de *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, Jeju, 2017.
- [105] E. K. Park, B. H. Cho, J. Y. Lee, J. S. Lee, I. Y. Kim y S. I. Kim, «IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference,» de *Continuous*

- measurement of systolic blood pressure using the PTT and other parameters*, Shangai, 2006.
- [106] Y. Zocalo, D. Bai, I. Farro, J. Torrado, F. Farro, R. Luis Armentano y R. Lluberas, «Presión aórtica central y parámetros de reflexión de onda: Importancia clínica y análisis de consistencias y discrepancias con niveles de presión periférica,» *Rev. Urug. Cardiol*, vol. 27, n<sup>o</sup> 3, p. 418–430, 2012.
- [107] K. L. Wang, H. M. Cheng, S. Y. Chuang, H. A. Spurgeon, C. T. Ting, E. G. Lakatta, F. C. Yin, P. Chou y C. H. Chen, «Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality?,» *J. Hypertens*, vol. 27, n<sup>o</sup> 3, pp. 461-467, 2009.
- [108] M. Kaisti, T. Panula, J. Leppänen, R. Punkkinen, M. Jafari Tadi, T. Vasankari, S. Jaakkola, T. Kiviniemi, J. Airaksinen y P. Kostainen, «Clinical assessment of a non-invasive wearable MEMS pressure sensor array for monitoring of arterial pulse waveform, heart rate and detection of atrial fibrillation,» *npj Digital Medicine*, vol. 27, n<sup>o</sup> 3, pp. 2-39, 2019.
- [109] «AtCor Medical, Inc. (USA). SphygmoCor Vx. Brochure 2005,» [En línea]. Available:  
[http://www.atcormedical.com.au/pdf/English/USA%20Letter/SphygmoCor%20Vx%20Datasheet%20DCN%20100516%20\(English\)%20USA.pdf](http://www.atcormedical.com.au/pdf/English/USA%20Letter/SphygmoCor%20Vx%20Datasheet%20DCN%20100516%20(English)%20USA.pdf). [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [110] «Hoja de características del sensor de presión BMP280,» [En línea]. Available: <https://www.bosch-sensortec.com/media/boschsensortec/downloads/datasheets/bst-bmp280-ds001.pdf>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [111] «Hoja de características del sensor MAX86150,» [En línea]. Available: <https://datasheets.maximintegrated.com/en/ds/MAX86150.pdf>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [112] «Teensy® 3.6 Development Board,» [En línea]. Available: <https://www.pjrc.com/store/teensy36.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [113] A. Meiser, F. Tadel y S. Debener, «The Sensitivity of Ear-EEG: Evaluating the Source-Sensor Relationship Using Forward Modeling,» *Brain Topogr*, vol. 33, pp. 665-676, 2020.
- [114] C. Athavipach, S. Pan-ngum y P. Israsena, «A Wearable In-Ear EEG Device for Emotion Monitoring,» *Sensors*, vol. 19, p. 4014, 2019.
- [115] Y. D. Alqurashi, T. Nakamura, V. Goverdovsky, J. Moss, M. I. Polkey, D. P. Mandic y M. J. Morrell, «A novel in-ear sensor to determine sleep latency



- during the Multiple Sleep Latency Test in healthy adults with and without sleep restriction,» *Nat Sci Sleep*, vol. 19, nº 10, pp. 385-396, 2018.
- [116] K. B. Mikkelsen, S. L. Kappel, D. P. Mandic y P. Kidmose, «EEG Recorded from the Ear: Characterizing the Ear-EEG Method,» *Frontiers in Neuroscience*, vol. 9, p. 438, 2015.
- [117] M. G. Bleichner y S. Debener, «Concealed, Unobtrusive Ear-Centered EEG Acquisition: cEEGrids for Transparent EEG,» *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 11, 2017.
- [118] «Cyton Biosensing Board (8-channels),» [En línea]. Available: <https://shop.openbci.com/products/cyton-biosensing-board-8-channel>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [119] S. Ahufinger, P. Balugo, M. M. González, E. Pequeño, H. González y P. Herrero, «A User-centered Smartphone Application for Wireless EEG and its Role in Epilepsy,» *International Journal of Interactive Multimedia and Artificial Intelligence*, vol. 5, nº 6, pp. 43-47, 2019.
- [120] V. Peterson, C. Galván, H. Hernández y R. Spies, «A feasibility study of a complete low-cost consumer-grade brain-computer interface system,» *Heliyon*, vol. 6, nº 3, 2020.
- [121] U. Rashid, I. K. Niazi, N. Signal y D. Taylor, «An EEG Experimental Study Evaluating the Performance of Texas Instruments ADS1299,» *Sensors*, vol. 18, nº 11, p. 3721, 2018.
- [122] «Build your PCB instantly with the Voltera V-One PCB printer,» [En línea]. Available: <https://www.voltera.io/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [123] «Autodesk Inventor,» [En línea]. Available: <https://www.autodesk.es/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [124] B. M. Kuehn, «Telemedicine helps cardiologists extend their reach,» *Circulation*, vol. 134, p. 1189–1191, 2016.
- [125] R. A. Harrigan, T. C. Chan y W. J. Brady, «Electrocardiographic Electrode Misplacement, Misconnection, and Artifact,» *J. Emerg. Med*, vol. 43, nº 6, p. 1038–1044, 2012.
- [126] M. A. Serhani, H. T. El Kassabi, H. Ismail y A. Nujum Navaz, «ECG Monitoring Systems: Review, Architecture, Processes, and Key Challenges,» *Sensors*, vol. 20, nº 6, p. 1796, 2020.
- [127] J. Kaur y A. Kaur, «A review on analysis of EEG signals,» de *International Conference on Advances in Computer Engineering and Applications*, Ghaziabad, 2015.

- [128] I. Karpiel, Z. Kurasz, R. Kurasz y K. Duch, «The Influence of Filters on EEG-ERP Testing: Analysis of Motor Cortex in Healthy Subjects,» *Sensors*, vol. 21, n° 22, p. 7711, 2021.
- [129] E. J. McDermott, P. Raggam, S. Kirsch, P. Belardinelli, U. Ziemann y C. Zrenner, «Artifacts in EEG-Based BCI Therapies: Friend or Foe?,» *Sensors*, vol. 22, n° 1, p. 96, 2022.
- [130] «Apple, Why Apple Watch,» [En línea]. Available: <https://www.apple.com/watch/why-apple-watch/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [131] «i. Technologies, Uninterrupted Ambulatory Cardiac Monitoring,» [En línea]. Available: <https://www.irhythmtech.com/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [132] «M. Integrated, MAX-ECGMONITOR Wearable ECG and Heart Monitor Evaluation and Development Platform,» [En línea]. Available: <https://www.maximintegrated.com/en/products/interface/sensor-interface/MAX-ECGMONITOR.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [133] «Medtronic, Zephyr Performance Systems,» [En línea]. Available: <https://www.zephyranywhere.com/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [134] «Fitbit, Advanced Fitness + Health Tracker,» [En línea]. Available: <https://www.fitbit.com/global/us/products/trackers/charge5>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [135] «Cosinuss, «cosinuss One—Performance Monitoring,» [En línea]. Available: <https://www.cosinuss.com/en/products/data-acquisition/in-ear-sensors/one/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [136] «Medtronic, Nellcor™. Portable SpO<sub>2</sub> Patient Monitoring System,» [En línea]. Available: <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/pulse-oximetry/nellcor-portable-spo2-patient-monitoring-system.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [137] «Oura Health, Accurate Health Information Accesible to Everyone,» [En línea]. Available: <https://ouraring.com/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [138] «Emotiv. Epoc Flex—32-Channel Wireless EEG Device,» [En línea]. Available: <https://www.emotiv.com/epoc-flex/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [139] «NeuroSky. MindWave,» [En línea]. Available: <https://store.neurosky.com/pages/mindwave>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].

- [140] «Tmsi. EEG Headcaps,» [En línea]. Available: <https://www.tmsi.com/products/eeg-headcaps/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [141] S. Masihi, M. Panahi, D. Maddipatla, A. J. Hanson, S. Fenech, L. Bonek, N. Sapoznik, P. D. Fleming, B. J. Bazuin y M. Z. Atashbar, «Development of a Flexible Wireless ECG Monitoring Device with Dry Fabric Electrodes for Wearable Applications,» *IEEE Sensors J*, vol. 22, n<sup>o</sup> 12, pp. 11223-11232, 2022.
- [142] E. Fiege, S. Houta, P. Bisgin, R. Surges y F. Howar, «Automatic Seizure Detection Using the Pulse Transit Time,» de *ACM Conference (Conference'17)*, New York, 2017.
- [143] J. Juez, D. Henao, F. Segura, R. Gomez, M. Le Van Quyen y M. Valderrama, «Development of a wearable system with In-Ear EEG electrodes for the monitoring of brain activities: An application to epilepsy,» de *2nd International Congress of Biomedical Engineering and Bioengineering (CI-IB&BI)*, Bogota, 2021.
- [144] J. A. Johnstone, P. A. Ford, G. Hughes, T. Watson y A. T. Garrett, «A.T. Bioharness(™) multivariable monitoring device: Part I: Validity,» *J. Sports Sci. Med*, vol. 11, n<sup>o</sup> 3, pp. 400-408, 2012.
- [145] J. A. Johnstone, P. A. Ford, G. Hughes, T. Watson y A. T. Garrett, «Bioharness(™) Multivariable Monitoring Device: Part. II: Reliability,» *J. Sports Sci. Med.*, vol. 11, n<sup>o</sup> 3, p. 409–417, 2012.
- [146] B. C. Biswas y S. V. Bhalerao, «A real time based wireless wearable EEG device for epilepsy seizure control,» de *In Proceedings of the International Conference on Communications and Signal Processing (ICCSP)*, Chengdu, 2015.
- [147] M. Lee, C. B. Song, G. H. Shin y S. W. Lee, «Possible Effect of Binaural Beat Combined with Autonomous Sensory Meridian Response for Inducing Sleep,» *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 13, p. 425, 2019.
- [148] D. Zambrana-Vinaroz, J. M. Vicente-Samper, C. G. Juan, V. Esteve-Sala y J. M. Sabater-Navarro, «Non-Invasive Device for Blood Pressure Wave Acquisition by Means of Mechanical Transducer,» *Sensors*, vol. 19, n<sup>o</sup> 19, p. 4311, 2019.
- [149] S. A. Hoeksel, J. R. Jansen, J. A. Blom y J. J. Schreuder, «Detection of dicrotic notch in arterial pressure signals,» *J. Med. Eng. Technol.*, vol. 43, n<sup>o</sup> 3, p. 173–181, 2019.
- [150] M. Jachymek, M. T. Jachymek, R. M. Kiedrowicz, J. Kaźmierczak, E. Płońska-Gościniak y M. Peregud-Pogorzelska, «Wristbands in Home-Based

- Rehabilitation—Validation of Heart Rate Measurement,» *Sensors*, vol. 22, n° 1, p. 60, 2022.
- [151] «Wavelet Toolbox (Matlab),» [En línea]. Available: <https://es.mathworks.com/products/wavelet.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [152] N. Castellanos y V. A. Makarov, «Recovering EEG brain signals: Artifact suppression with wavelet enhanced independent component analysis,» *J. Neurosci. Methods*, vol. 158, n° 2, pp. 300-312, 2006.
- [153] «Autoregressive Power Spectral Density Estimate—Burg's Method,» [En línea]. Available: <https://es.mathworks.com/help/signal/ref/pburg.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [154] L. Citi, E. N. Brown y R. Barbieri, «A real-time automated point-process method for the detection and correction of erroneous and ectopic heartbeats,» *IEEE Trans Biomed. Eng.*, vol. 59, n° 10, p. 2828–2837, 2012.
- [155] J. A. Lipponen y M. P. Tarvainen, «A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification,» *J. Med. Eng. Technol.*, vol. 43, n° 3, p. 173–181, 2019.
- [156] C. Wood y V. A. Cano, «La Hiperventilación y el Trastorno de Angustia a la Luz de un Marco Cognitivo,» *Clín. Salud*, vol. 20, n° 1, pp. 57-66, 2021.
- [157] V. M. Álvarez, M. L. M. Quirós y B. M. V. Cortés, «Artificial intelligence and machine learning in medicine,» *Revista Médica Sinergia*, vol. 5, n° 8, pp. 1-11, 2020.
- [158] «Descubre los principales beneficios del 'Machine Learning',» [En línea]. Available: <https://www.iberdrola.com/innovacion/machine-learning-aprendizaje-automatico>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [159] B. Abbasi y D. M. Goldenholz, «Machine learning applications in epilepsy,» *Epilepsia*, vol. 60, n° 10, pp. 2037-2047, 2019.
- [160] M. El Azami, A. Hammers, J. Jung, N. Costes, R. Bouet y C. Lartizien, «Detection of Lesions Underlying Intractable Epilepsy on T1-Weighted MRI as an Outlier Detection Problem,» *PLoS One*, vol. 11, n° 9, 2016.
- [161] A. Merghadi, A. P. Yunus, J. Dou, J. Whiteley, B. ThaiPham, D. T. Bui, R. Avtar y B. Abderrahmane, «Machine learning methods for landslide susceptibility studies: A comparative overview of algorithm performance,» *Earth-Sci. Rev.*, vol. 207, p. 103225, 2020.

- [162] J. Barrios, «La matriz de confusión y sus métricas,» [En línea]. Available: <https://www.juanbarrios.com/la-matriz-de-confusion-y-sus-metricas/>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [163] D. Steen, «Understanding the ROC Curve and AUC,» [En línea]. Available: <https://towardsdatascience.com/understanding-the-roc-curve-and-auc-dd4f9a192ecb>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [164] J. A. Swets, «Form of empirical ROCs in discrimination and diagnostic tasks: implications for theory and measurement of performance,» *Psychol Bull.*, vol. 99, n<sup>o</sup> 2, pp. 181-98, 1986.
- [165] T. Yamakawa, M. Miyajima, K. Fujiwara, M. Kano, Y. Suzuki, Y. Watanabe, S. Watanabe, T. Hoshida, M. Inaji y T. Maehara, «Wearable Epileptic Seizure Prediction System with Machine-Learning-Based Anomaly Detection of Heart Rate Variability,» *Sensors*, vol. 20, n<sup>o</sup> 14, p. 3987, 2020.
- [166] L. Billeci, A. Tonacci, M. Varanini, P. Detti, G. Z. M. De Lara y G. Vatti, «Epileptic seizures prediction based on the combination of EEG and ECG for the application in a wearable device,» de *IEEE 23rd International Symposium on Consumer Technologies (ISCT)*, New York, 2019.
- [167] M. Nasser, T. Pal Attia, B. Joseph, N. M. Gregg y E. Nurse, «Non-invasive wearable seizure detection using long-short-term memory networks with transfer learning,» *J Neural Eng.*, vol. 18, n<sup>o</sup> 5, 2021.
- [168] J. Pavei, R. Heinzen, B. Novakova, R. Walz, A. Serra, M. Reuber, A. Ponnusamy y J. Marques, «Early seizure detection based on cardiac autonomic regulation dynamics,» *Front. Physiol.*, vol. 8, p. 765, 2017.
- [169] M. Zhou, C. Tian, R. Cao, B. Wang, Y. Niu, T. Hu, H. Guo y J. Xiang, «Epileptic Seizure Detection Based on EEG Signals and CNN,» *Front Neuroinform.*, vol. 12, p. 95, 2018.
- [170] S. Kusmakar, C. Karmakar, B. Yan, T. O'Brien, R. Muthuganapathy y M. Palaniswami, «Automated Detection of Convulsive Seizures Using a Wearable Accelerometer Device,» *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 66, n<sup>o</sup> 2, pp. 421-432, 2019.
- [171] «EEG Nicolet V32®,» [En línea]. Available: <https://natus.com/es-es/productos-y-servicios/sistema-de-eeeg-nicoletone>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [172] T. Liu, N. D. Truong, A. Nikpour, L. Zhou y O. Kavehei, «Epileptic Seizure Classification With Symmetric and Hybrid Bilinear Models,» *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 24, n<sup>o</sup> 10, pp. 2844-2851, 2020.

- [173] H. Albaqami, G. M. Hassan y A. Datta, «Wavelet-Based Multi-Class Seizure Type Classification System,» *Applied Sciences*, vol. 12, n° 11, p. 5702, 2022.
- [174] M. R. Esco y A. A. Flatt, «Ultra-short-term heart rate variability indexes at rest and post-exercise in athletes: evaluating the agreement with accepted recommendations,» *J Sports Sci Med*, vol. 13, n° 3, pp. 535-41, 2014.
- [175] F. Shaffer y J. P. Ginsberg, «An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms,» *Frontiers in public health*, vol. 5, p. 258, 2017.
- [176] C. M. DeGiorgio, P. Miller y S. Meymandi, «RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory,» *Epilepsy Behav.*, vol. 19, n° 1, pp. 78-81, 2010.
- [177] K. Dongsoo, K. Hyojin, L. Wooil y K. Minsu, «Application and Limitation of Frequency Domain, LF/HF Component in Heart Rate Variability as an Acute Stress Index,» de *Proceedings of the International Conference on Biomedical Engineering and Systems*, Praga, 2014.
- [178] J. A. J. Heathers, «Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV,» *Frontiers in Physiology*, vol. 5, p. 177, 2014.
- [179] S. E. Sánchez-Hernández, R. A. Salido-Ruiz, S. Torres-Ramos y I. Román-Godínez, «Evaluation of Feature Selection Methods for Classification of Epileptic Seizure EEG Signals,» *Sensors*, vol. 22, n° 8, p. 3066, 2022.
- [180] P. Boonyakitanont, A. Lek-Uthai, K. Chomtho y J. Songsiri, «A review of feature extraction and performance evaluation in epileptic seizure detection using EEG,» *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 57, p. 101702, 2020.
- [181] D. Snyder, J. Echauz, D. Grimes y B. Litt, «The statistics of a practical seizure warning system,» *J. Neural Eng.*, vol. 5, n° 4, pp. 392-401, 2008.
- [182] M. Zijlmans, J. Jacobs, K. Y.U, R. Zelmann, F. Dubeau y J. Gotman, «Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy,» *Clin Neurophysiol.*, vol. 122, n° 4, pp. 664-71, 2011.
- [183] «Classification Learner app,» [En línea]. Available: <https://es.mathworks.com/help/stats/classificationlearner-app.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [184] «Análisis de Componentes Principales (PCA),» [En línea]. Available: <https://es.mathworks.com/help/stats/principal-component-analysis-pca.html>. [Último acceso: 9 septiembre 2022].
- [185] V. González-Barcenas, E. Rendón, R. Alejo, E. Granda-Gutiérrez y R. Valdovinos, «Addressing the Big Data Multi-class Imbalance Problem with Oversampling and Deep Learning Neural Networks,» de *In Pattern*

- Recognition and Image Analysis*, Cham (Switzerland), Springer, 2019, pp. 216-224.
- [186] M. Browne, «Cross-Validation Methods,» *J. Math. Psychol.*, vol. 44, n° 1, pp. 108-132, 2000.
- [187] «Neighborhood Component Analysis (NCA) Feature Selection,» [En línea]. Available: <https://es.mathworks.com/help/stats/neighborhood-component-analysis.html>. [Último acceso: 9 Septiembre 2022].
- [188] L. Billeci, D. Marino, L. Insana, G. Vatti y M. Varanini, «Patient-specific seizure prediction based on heart rate variability and recurrence quantification analysis,» *PLoS One*, vol. 13, n° 9, 2018.
- [189] A. Mirzaei, A. Ayatollahi, P. Gifani y L. Salehi, «Spectral Entropy for Epileptic Seizures Detection,» de *International Conference on Computational Intelligence, Communication Systems and Networks*, Liverpool, 2010.
-