

# **Tesina**

## **Diplomado de Neurociencias**

**Autor:**

Ing. Isabel Arnaiz

**Tutores:**

DC. Eduardo Martínez

DC. Alejandro Torres Fortuny

La Habana, 2018

# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>INTRODUCCIÓN .....</b>   | <b>3</b>  |
| PROBLEMA CIENTÍFICO.....  | 3         |
| CAMPO.....  | 3         |
| OBJETO.....   | 4         |
| HIPÓTESIS.....  | 4         |
| OBJETIVO CENTRAL DE LA INVESTIGACIÓN.....   | 4         |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....   | 4         |
| APORTE TEÓRICO Y PRÁCTICO .....   | 4         |
| NOVEDAD Y ACTUALIDAD .....  | 4         |
| <b>I.    MARCO TEÓRICO.....</b>   | <b>6</b>  |
| POTENCIALES EVOCADOS DE ESTADO ESTABLE.....   | 6         |
| SISTEMA AUDIX.....  | 8         |
| <i>Características y prestaciones.....</i>  | <i>8</i>  |
| METODOLOGÍA PARA LA DETECCIÓN DE LA RESPUESTA ESTADO ESTABLE EN SISTEMA AUDIX. ....                                 | 8         |
| PRINCIPALES LIMITANTES EN LA METODOLOGÍA PARA LA DETECCIÓN DE LA RESPUESTA DE ESTADO ESTABLE EN SISTEMA AUDIX ..... | 9         |
| <b>II.   MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>   | <b>11</b> |
| FILTRADO PRE-PROCESAMIENTO.....   | 11        |
| MÉTODOS DE PROMEDIACIÓN PARA LA EXTRACCIÓN DE PEAAE. ....   | 11        |
| <i>Promediación Normal.....</i>   | <i>11</i> |
| <i>Promediación ponderada (Sample Weighted Averaging).....</i>  | <i>12</i> |
| <i>Promediación ordenada (Sorted Averaging) .....</i>   | <i>12</i> |
| MUESTRAS DE ESTUDIO .....   | 12        |
| <i>Muestra 1.....</i>   | <i>12</i> |
| <i>Muestra 2.....</i>   | <i>13</i> |
| CÁLCULO DE LOS NIVELES DE RUIDO MEDIO E ÍNDICES DE RELACIÓN SEÑAL-RUIDO .....                                       | 13        |
| HERRAMIENTAS .....  | 13        |
| <b>III.  RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>   | <b>18</b> |
| <b>ANEXOS .....</b>   | <b>19</b> |

## Introducción

Reportes recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reflejan que un 5% de la población mundial – 360 millones de personas – sufre de pérdidas auditivas, de los cuales 328 millones son adultos y 32 millones son niños. Uno de los impactos negativos más marcados de padecer pérdidas auditivas es el deterioro de la capacidad de comunicación. La exclusión en la comunicación puede generar sentimientos de aislamiento, soledad y frustración. En los infantes, el desarrollo del lenguaje puede verse retrasado cuando las pérdidas auditivas no son identificadas y tratadas a tiempo. E incluso, en aquellos niños en edades escolares, el bajo rendimiento académico puede ser una consecuencia de pérdidas auditivas desconocidas por los docentes y la familia [1].

Como solución a esta problemática surgen los programas de pesquisa auditiva para recién nacidos e infantes, a partir de los cuales se refieren aquellos casos que requieran una evaluación diagnóstica más exhaustiva. La confirmación diagnóstica de los mismos se logra a partir de la técnica de Potenciales Evocados Auditivos, de carácter objetivo y subdividida de acuerdo al tipo de respuesta en Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC) y Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable (PEAEE).

Desde 1997, el Centro de Neurociencias de Cuba comercializa el electroaudiómetro automatizado AUDIX, capaz de realizar Audiometrías Conductuales y estudios de Potenciales Evocados Auditivos con prestaciones tanto para la clínica como para la investigación. Hasta la fecha, el AUDIX se ha comercializado en más de una docena de países y ha generado ingresos por varios millones de dólares, siendo además de amplia explotación en la red hospitalaria nacional [2]. Actualmente, se trabaja en perfeccionar el diseño del AUDIX con el objetivo de lanzar al mercado una versión más potente y acorde a la competencia.

Una de las principales prestaciones del sistema AUDIX es la estimulación a múltiples frecuencias y simultánea a ambos oídos durante un estudio PEAEE. Esta modalidad de la técnica PEAEE estuvo por primera vez disponible para la clínica a partir de la salida al mercado de dicho sistema[2]. Sin embargo, y a pesar del valor clínico de esta prestación, limitadas han sido las actualizaciones en su metodología para la extracción y detección automática de la respuesta estado estable, llegando a manifestar ciertas deficiencias que restringen la robustez del sistema para la realización de este tipo de estudios.

La revisión e implementación de una nueva metodología para para la extracción y detección automática del potencial de estado estable, de acuerdo con herramientas matemáticas más novedosas y aprovechando las potencialidades *hardware-software* actuales, constituye un paso fundamental para mejorar las prestaciones de las técnicas electroaudiométricas disponibles en versiones futuras del sistema AUDIX.

## Problema Científico

El sistema AUDIX, en actual rediseño para una nueva versión, presenta limitaciones en su metodología para la extracción y detección de la respuesta evocada estado estable, lo cual atenta contra su desempeño en la práctica clínica y contra su capacidad para mantener los estándares exigidos por la competencia.

## Campo

Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable

## **Objeto**

Metodologías para la extracción y detección automática de la respuesta evocada estado estable.

## **Hipótesis**

Desarrollar una estrategia que combine un método de extracción de potenciales evocados con índices de desempeño superiores a los de la promediación normal y estadígrafos T2 más generales para la detección de la respuesta, constituye un primer paso hacia la introducción de una nueva metodología en el sistema AUDIX con mayores prestaciones a la versión actual y expectativas superiores en la práctica clínica.

## **Objetivo Central de la Investigación**

Implementar una nueva metodología de extracción y detección automática de la respuesta de estado estable para el sistema AUDIX que solucione las limitantes de la versión en mercado.

## **Objetivos Específicos**

1. Caracterizar las principales deficiencias en la actual metodología para la detección automática de la respuesta estado estable en sistema AUDIX 5.
2. Definir los requerimientos de diseño de la nueva metodología y seleccionar los parámetros de implementación a evaluar.
3. Modelar métodos de promediación para la extracción de potenciales evocados a partir de la señal EEG.
4. Modelar nuevos estadígrafos basados en estadística de números complejos para la detección de respuesta en potenciales evocados auditivos de estado estable.
5. Evaluar mediante curvas ROC las diferentes metodologías modeladas a partir de registros en pacientes.
6. Determinar y validar la alternativa seleccionada.

## **Aporte Teórico y Práctico**

Desde el punto vista práctico, se contribuiría al perfeccionamiento de las prestaciones clínicas del sistema AUDIX, electroaudiómetro de alto valor comercial dentro de la carpeta de productos de la empresa CNEURO y a su vez, de Biocubafarma.

Desde el punto vista teórico, la investigación fomenta el desarrollo de propiedad intelectual a partir de la inclusión de una nueva metodología, lo cual pudiera incluir la propuesta de un criterio de parada durante la exploración. Esta particularidad fomenta los resultados I+D+i dentro de la línea Audiología.

## **Novedad y Actualidad**

Los Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable son una técnica electroaudiométrica en pleno desarrollo. Numerosos son los estudios actualmente en curso enfocados a la validación de muchas de sus principales ventajas.

La investigación propuesta contribuye entonces al fortalecimiento de los criterios y estándares para la exploración auditiva basada en esta técnica.

# **I. Marco Teórico**

## **Potenciales Evocados de Estado Estable.**

Los potenciales evocados de estado estable son respuestas periódicas cuasi-sinusoidales cuyas características de amplitud y fase se mantienen estables a través del tiempo. Este tipo de respuesta continua es resultado de la superposición de respuestas evocada transitorias debido a la presentación de un estímulo a una alta frecuencia de repetición [3, 4]. Los potenciales evocados de estado estable han sido descritos para diferentes áreas sensoriales (visuales, somatosensoriales y auditivos) y considerando diferentes frecuencias de estimulación.

En particular, los potenciales evocados auditivos de estado estable son provocados a partir de la presentación de estímulos auditivos generados sobre la base de técnicas de modulación, como Amplitud Modulada (AM), Frecuencia Modulada (FM) y Amplitud-Frecuencia Modulada (AM-FM); siendo la primera la más empleada debido a las ventajas que se describen a continuación.

## **Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable generados por tonos-AM**

Los Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable (PEAEE) generados por tonos-AM son ampliamente utilizados tanto en la investigación como la práctica clínica pues garantizan la frecuencia especificidad del estímulo y facilitan la detección objetiva de la respuesta.

Los tonos modulados en amplitud son estímulos frecuencia específicos debido a que su energía está concentrada en una región circunscrita del espectro. Estos estímulos se construyen a través de la modulación en amplitud de dos componentes: una portadora, cuyo valor corresponde con una de las frecuencias del audiograma (aquella de interés en la exploración auditiva) y una moduladora que establecerá el ritmo de la repuesta.

La generación de la respuesta evocada auditiva de estado estable estará determinada por la frecuencia de repetición del estímulo, siendo aquellas entre 70 – 110 Hz las de mayor valor clínico pues se originan a nivel de tallo cerebral y, por ende, no son afectadas por el sueño o la sedación [5-10], facilitando el registro consistente en lactantes y niños pequeños.

Para el registro de potenciales evocados auditivos, en general, se utilizan electrodos de Ag/CIAg en configuraciones que varían de acuerdo a la clasificación del potencial a registrar. La señal bioeléctrica registrada incluye la respuesta evocada más toda la actividad eléctrica remanente del cerebro, por lo cual su información debe ser extraída para facilitar su detección. La promediación es la técnica comúnmente empleada para extraer dicha respuesta, y la alternativa de promediación a utilizar puede variar en aras de lograr una mayor relación señal-ruido. En principio, si (i) la señal registrada permanece constante de un segmento a otro, (ii) el ruido en cualquiera de los segmentos no correlaciona con el ruido en otros segmentos, y (iii) los estadísticos del ruido permanecen estacionarios de un segmento a otro, entonces la promediación es capaz de mejorar la relación señal-ruido de la respuesta extraída por un factor igual a la raíz cuadrada del número de segmentos promediados [11]. En caso de que el ruido varíe considerablemente de un segmento a otro, deben incluirse en la metodología de extracción del potencial el rechazo de aquellos segmentos inestables basado en un criterio de exclusión, ej. rechazo de artefacto [12, 13].

Por otra parte, el carácter periódico de la respuesta evocada de estado estable facilita la representación de su distribución de energía en el dominio de la frecuencia a partir de la aplicación de la Transformada Rápida de Fourier sobre la respuesta extraída de la señal EEG. Para el caso particular de la respuesta evocada de estado estable generada por tonos modulados, la respuesta se refleja en el espectro como una componente espectral a la frecuencia de modulación. Este comportamiento se asocia a las propiedades fisiológicas del sistema auditivo y del oído interno, el cual actúa como rectificador de media onda. En esencia, la señal electrofisiológica registrada constituye la actividad de un grupo de neuronas de la vía auditiva, donde la respuesta de cada célula no es exactamente sincrónica producto de los

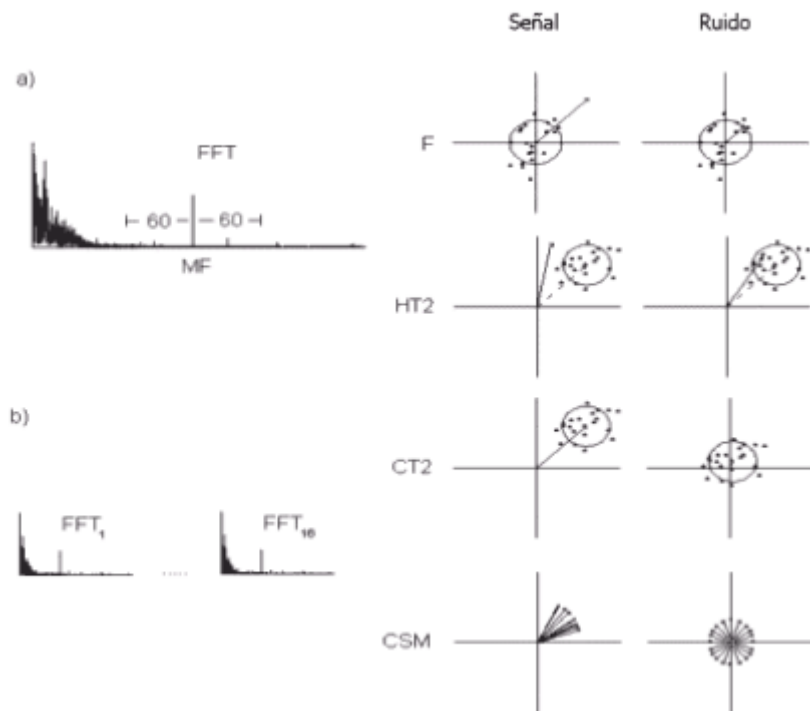
posibles retardos en la conducción del impulso nervioso desde la cóclea. Este fenómeno provoca la eliminación de las componentes espectrales de alta frecuencia y provoca que las células más alejadas de la cóclea resulten más activas a la frecuencia de modulación[9, 14].

Resulta posible entonces determinar el comportamiento de amplitud y fase de la respuesta a partir de los coeficientes complejos de Fourier calculados para un rango de frecuencias entre 0 y la mitad de la frecuencia de muestreo, tal como describe las siguientes ecuaciones [4]:

$$amplitud = \sqrt{r^2 + i^2} \tag{Ec.1}$$

$$fase = \tan^{-1} \frac{i}{r} \tag{Ec.2}$$

La componente espectral de la respuesta espectral puede ser detectada a partir de métodos preestablecidos y que utilizan indicadores y estadígrafos calculados en el dominio de la frecuencia [15]. En esencia, estos métodos comparan los estimados de respuesta y ruido de acuerdo a los valores amplitud, fase o incluso ambos. La Figura 2 muestra de forma esquemática el cálculo de algunos de los estadígrafos más utilizados en la detección de la respuesta de estado estable.



**Figura 1 Estadígrafos comúnmente empleados en la detección de la respuesta de estado estable.**

La Figura 2 a) muestra dos posibles estadígrafos utilizados para ventanas de análisis largas (11.2 seg): la prueba F de periodicidad escondida y la T2 de Hotelling (T2H). En ambos casos, la respuesta de estado estable se estima a partir de los valores de amplitud  $d$  y fase de la correspondiente componente espectral considerando además el nivel de ruido en la vecindad de  $\pm 60$  componentes espectrales. Por otra parte, la Figura 2 b) ilustra dos posibles estadígrafos para el análisis en ventanas de menor duración: T2 circular (T2C) y la prueba de sincronía de fase (CSM). Estos se basan en estimaciones acerca del comportamiento de la respuesta, y en el caso de la CSM solo se considera la información de fase. Las coordenadas polares a la derecha de cada alternativa muestra los diferentes supuestos construidos para cada una de ellas cuando se detecta una respuesta significativa y cuando la respuesta no difiere significativamente del ruido.

En general, la potencia de la componente espectral de la respuesta de estado estable correlaciona con el valor de intensidad SPL (*Sound-Pressure-Level*) del estímulo aplicado,

incrementándose desde el umbral hasta los niveles supra-umbrales. No obstante, aunque el audiograma objetivo a partir de esta técnica correlaciona con el audiograma conductual, sus valores difieren pues esta relación depende del contenido de frecuencia del estímulo y del tipo de pérdida auditiva del sujeto en estudio [16-18].

Como técnica electroaudiométrica, los potenciales evocados auditivos de estado estable disponen de un gran valor clínico, pues su carácter objetivo facilita el diagnóstico de trastornos auditivos en pacientes que, por su condición física o mental no son capaces de colaborar con un examen audiométrico convencional; díganse infantes, pacientes con desequilibrio psíquico, discapacitados o incluso simuladores. Si además se considera la estimulación simultánea a múltiples frecuencias, sus potencialidades aumentan, garantizando la exploración auditiva del sujeto en un grupo de frecuencias del audiograma (comúnmente aquellas relativas al habla: 500, 1 000, 2 000 y 4 000 Hz) para ambos oídos a la vez; con lo cual se reduce el tiempo de duración del examen.

## **Sistema AUDIX.**

### ***Características y prestaciones.***

El sistema AUDIX es una estación de trabajo informatizada e integrada por un bloque electrónico especializado y conectado a un ordenador personal desde el cual se ejecuta un paquete de *softwares* dedicados a los diferentes estudios audiométricos disponibles: Audiometría Tonal, Potenciales Evocados Auditivo Transientes y Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable.

El bloque electrónico dispone de dos canales independientes con amplificadores para el registro de señales bioeléctricas y un estimulador acústico programable. La estimulación puede ser realizada a través de audiófonos (supra-auriculares o de inserción), vibrador óseo y/o altavoces. El paquete de *softwares* fue programado en *Borland Delphi 5.0* para la ejecución sobre *Microsoft Windows*. El mismo incluye una herramienta de calibración para los amplificadores del bloque electrónico y un gestor de base de datos para el manejo de los estudios realizados.

El sistema satisface la norma IEC 601-1 (EN 60601-1) de Seguridad Eléctrica para equipamiento médico clasificando como equipo Clase I, tipo BF.

### **Metodología para la detección de la respuesta estado estable en sistema AUDIX.**

El sistema AUDIX introduce desde su salida al mercado la estimulación simultánea a múltiples frecuencias durante el estudio de Potenciales Evocados Auditivos de Estado Estable. Esta prestación dispone de dos ventajas fundamentales:

- A través de la representación espectral de la respuesta es posible evaluar múltiples regiones de frecuencias para ambos oídos simultáneamente, reduciendo el tiempo de exploración del sujeto.
- Es posible obtener un audiograma objetivo en toda la gama de frecuencias audibles con una sola serie de intensidad.

El protocolo de estimulación simultáneo y múltiples frecuencias disponibles en sistema AUDIX se describe en **TABLA I**.

**TABLA I Protocolo de estimulación en sistema AUDIX.**

| <b>Oído</b>    | <b>F<sub>p</sub></b> | <b>F<sub>m</sub></b> |
|----------------|----------------------|----------------------|
| <b>Derecho</b> | 500                  | 93,44                |
|                | 1000                 | 100,63               |
|                | 2000                 | 107,81               |



|                  |                                |        |
|------------------|--------------------------------|--------|
|                  | 4000                           | 115    |
| <b>Izquierdo</b> | 500                            | 89,84  |
|                  | 1000                           | 97,03  |
|                  | 2000                           | 104,22 |
|                  | 4000                           | 111,41 |
|                  | profundidad de modulación 95 % |        |

La metodología implementada en el sistema AUDIX incluye la promediación normal como herramienta para la extracción de la respuesta y dos estadígrafos para su detección: la T2 circular y la T2 de *Hotelling* modificada para una media de ruido diferente de cero.

### **Principales limitantes en la metodología para la detección de la respuesta de estado estable en sistema AUDIX**

Una primera limitante es la demora en la duración de los estudios a pesar de explotar las potencialidades de la estimulación simultánea a múltiples frecuencias. En promedio, se requiere de 35 a 40 minutos para realizar un estudio completo de PEAE a un sujeto sano, sea bajo sueño o sedación. Esta problemática tiene su origen fundamentalmente en la pequeña amplitud de la respuesta estado estable con respecto a la actividad bioeléctrica remanente en la señal EEG (comúnmente referida como ruido) que obliga a trazar un protocolo para la extracción del potencial que garantice una alta relación señal-ruido (*SNR*) y con ello facilite la detección de la respuesta. A esto se le suma, además, los artefactos eléctricos y de movimiento inherentes al registro de toda señal biológica. La utilización de estímulos capaces de generar respuestas de mayor energía o la extracción del potencial a partir de métodos de promediación que garanticen mayor relación señal-ruido combinada con estrategias para el rechazo artefactual son dos posibles líneas de solución a esta problemática. En particular, el sistema AUDIX extrae el potencial evocado de estado estable de la señal EGG a partir de la promediación lineal de los segmentos o *buffers* de registro una vez trasladados al dominio de la frecuencia y en el mismo orden en que son adquiridos. Estudios como [19, 20] abogan por alternativas de promediación como *Weighted Averaging* y *Sorted Averaging* para la extracción de la respuesta de estado estable, argumentando la obtención de valores superiores de *SNR* con respecto a la promediación normal. Cabe destacar que dichas estrategias, hasta la fecha, no han sido incorporadas a la clínica.

Una segunda limitante resulta la implementación simplificada de los modelos y estadígrafos matemáticos requeridos para la detección de la respuesta, díganse la T2 circular y la T2 de *Hotelling* modificada para una media de ruido diferente de cero. Esto se debió a la poca disponibilidad de recursos de *hardware* y limitaciones en los lenguajes de programación existentes al diseñarse el sistema AUDIX en su versión más primitiva. Las imprecisiones matemáticas producto de esta limitante pueden sesgar la aceptación de la hipótesis nula relativa a la detección de respuesta, afectando negativamente la sensibilidad y especificidad del sistema para la realización de los estudios de PEAE. Las capacidades de cómputo disponibles para una nueva versión del sistema AUDIX facilitan la implementación de una T2 más general, con altas potencialidades para la solución de esta problemática, principalmente si se construye de forma empírica el valor de corte del estadígrafo en tiempo real de acuerdo al tamaño de la muestra.

A estas limitantes se une además la omisión de un análisis comparativo enfocado al ajuste de los principales parámetros de implementación como, resolución de los buffers, cantidad de buffers que componen un segmento de registro o tiempo mínimo para el establecimiento de la señal. Analizar y evaluar las alternativas disponibles para estos parámetros de acuerdo con las nuevas prestaciones hardware-software del sistema AUDIX, combinado como métodos de promediación y estadígrafos más robustos, permitiría desarrollar una metodología con mayores potencialidades y alta probabilidad de generar resultados clínicos superiores.

Una prestación novedosa a incluir en la nueva metodología es el criterio de parada durante la exploración auditiva basado en el comportamiento temporal de la respuesta; criterio que, hasta la fecha, no ha sido propiamente establecido en la práctica clínica. Por lo general, el especialista o técnico que realiza el estudio es informado de la presencia o no de respuesta en cada una de las frecuencias exploradas, omitiendo si este comportamiento ha sido estable durante un número previo de promediaciones. Esto conlleva a que el especialista establezca un diagnóstico precipitado del paciente o de lo contrario, que extienda el tiempo de exploración más allá de lo necesario. De acuerdo con resultados publicados por el colectivo de autores del sistema AUDIX, si la amplitud de la respuesta estado estable oscila entre 40 y 60 nV con un ruido de fondo de  $20 \pm 10$  nV no es necesario extender la exploración más allá de 17 minutos, pues la amplitud de la respuesta permanece estable para las  $22 \pm 7$  promediaciones [21]. Esto resulta un primer intento por establecer un criterio de parada. Sin embargo, se obvia el comportamiento temporal en la detección de la respuesta, cuya presencia suele variar de una promediación a otra debido a imprecisiones en la implementación del estadígrafo o por causas artefactuales. Además, este tiempo es el mínimo necesario para detectar la respuesta cuando las condiciones de registros no son las óptimas; situación poco común en la práctica clínica. No obstante, y sobre la base de estas premisas, pudiera construirse un criterio de parada que fortaleciera las prestaciones de la nueva metodología a incluir en el sistema AUDIX.

## II. Materiales y Métodos

El presente estudio abarca únicamente el análisis de alternativas para la extracción de la respuesta evocada de estado estable.

### Filtrado pre-procesamiento

Cada segmento de la muestra de registros fue previamente filtrado con el objetivo de eliminar aquellas componentes espectrales de gran amplitud contenidas en la señal EEG que no constituyen información y que se ubican fuera de la banda que contiene la respuesta de estado estable. Para ello se implementó un filtro *IIR* Butterworth (2 secciones de segundo orden) con una banda de paso de 85 a 120 Hz (atenuación en la banda de paso de 0.1 dB) y pendiente de caída de 12 dB/octava.

Se aplica además un filtrado *Notch* para suprimir la componente de 60 Hz, aunque este tipo de filtrado resulta apropiado realizarlo “en línea”.

### Métodos de promediación para la extracción de PEAE.

Se implementaron tres alternativas de promediación para la extracción de la respuesta evocada estado estable a partir de la señal EEG: la promediación normal o estándar, la promediación ponderada (*Sample Weighted Averaging*) y la promediación ordenada (*Sorted Averaging*). Ante todo, definir algunos términos significativos para la comprensión de cada una de sus implementaciones:

Subsegmento o epoch: conjunto de N puntos o muestras de registro que al concatenarse conforman un segmento. En el presente estudio se consideran segmentos de 256 puntos o muestras.

Segmento o sweep: Los segmentos se conforman por N subsegmentos y constituyen los términos de la sumatoria para cada alternativa de promediación. En el presente estudio se consideran segmentos de 4 subsegmentos como mínimo para un total de 1024 puntos o muestras.

A su vez, cada una de estas alternativas será combinada con un grupo de parámetros que influyen directamente en la calidad del potencial evocado extraído.

Estos parámetros son el número de puntos para cada segmento, el número de segmentos iniciales a rechazar y el número total de segmentos a promediar. La Tabla I refleja la relación de los valores asignados para cada uno de los parámetros mencionados durante la evaluación de los métodos de promediación.

TABLA II Parámetros considerados en la implementación de las alternativas para la extracción de la respuesta de estado estable.

| Parámetros                                  | Muestra 1               | Muestra 2        |
|---|-------------------------|------------------|
| (1) Número de puntos de cada segmento       | 1024, 2048, 4096 y 8192 | 1024, 2048, 4096 |
| (2) Número de barridos iniciales a rechazar | 0, 1 y 2                | 0, 1 y 2         |
| (3) Número total de segmentos a promediar   | 10                      | 10               |

### Promediación Normal

En esta alternativa los segmentos se suman punto a punto en el dominio del tiempo. El segmento final correspondiente a la sumatoria de los N segmentos considerado es dividido punto a punto por el número total de segmentos en la sumatoria.

$$a(i) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N x_j(i) \quad (\text{Ec.3})$$

donde  $a$  es el promedio pesado en el dominio del tiempo y  $N$  el número de segmentos a considerar en la sumatoria.

### **Promediación ponderada (Sample Weighted Averaging)**

En esta alternativa cada subsegmentos es multiplicado punto a punto por un peso igual al inverso de su correspondiente varianza. Posteriormente, se suman los  $N$  segmentos punto a punto en el dominio del tiempo. Cada subsegmento de la sumatoria resultante se divide por la suma de los pesos correspondientes a cada uno de los subsegmentos que conformaron la sumatoria. La ecuación adaptada de [22] se muestra a continuación:

$$a(i) = \sum_{j=1}^N w_j x_j(i) \quad (\text{Ec.4})$$

donde  $a$  es el promedio pesado en el dominio del tiempo,  $N$  el número de subsegmentos a considerar en la sumatoria y  $w_j$  el factor de peso para el  $j$ -ésimo subsegmentos, calculado de acuerdo con la siguiente ecuación y siendo  $\xi_j^2$  la varianza del mismo:

$$w_j = \xi_j^{-2} (\sum_{k=1}^N \xi_k^{-2})^{-1} \quad (\text{Ec.5})$$

$\xi_k^2 = (\sum_{i=1}^M x_i^2) / M$  para igual al número de puntos del sub segmentos y siendo la media 0 producto del filtrado.

### **Promediación ordenada (Sorted Averaging)**

En esta alternativa el nivel de ruido de cada segmento es estimado a partir del valor medio cuadrado (*root-mean-square: rms*) de la amplitud para todos los puntos de dicho segmento, asumiendo como principio básico la permutación de los segmentos en la sumatoria de acuerdo a dicho valor y considerando un orden ascendente.

En este caso el número de segmentos a considerar en la promediación está determinado por el comportamiento del índice de relación señal-ruido en el segmento resultante a cada iteración.

De acuerdo con [20], al ser promediados primero aquellos segmentos con menor valor *rms*, la relación señal ruido comienza a crecer hasta alcanzar un máximo o punto óptimo a partir del cual, de continuar promediado con los segmentos ruidosos restantes, comienza a decrecer. Este criterio de parada en la promediación es considerado en el presente estudio como una alternativa para establecer un numero óptimo de segmentos a promediar.

Por tanto, esta alternativa no considera el parámetro 3 en la **TABLA II**.

## **Muestras de estudio**

### **Muestra 1**

La muestra 1 se conformó a partir de 13 registros pertenecientes a 7 sujetos (13 oídos) normo-oyentes con edades entre 20 y 28 años ( $24 \pm 3.7$ ). Los sujetos fueron sometidos a una evaluación audiológica previa a la sesión de registro a través de la realización de una audiometría tonal. La misma se realizó con un audiómetro *MADSEN Orbiter 922* versión 2. Todos los umbrales fueron inferiores a los 25 dB HL en cada sujeto, clasificando toda la muestra como normo-oyentes.

La sesión de registro se realizó una cámara audiométrica con un nivel de ruido de 54 dB SPL. Las mediciones del nivel de ruido se realizaron con un sonómetro *Brüel&Kjaer* modelo *Investigator 2260* y micrófono 4165. Durante las sesiones de registros los sujetos permanecieron en estado de sueño o relajación. Los registros se realizaron en un electroaudiómetro AUDIX (Neuronic S.A.) utilizando electrodos Ag/AgCl convencionales. El

electrodo activo fue ubicado en la posición Cz, el de referencia 1.5 cm debajo del inion y el neutro en la posición Fpz. La impedancia de los electrodos se mantuvo por debajo de los 5 k $\Omega$  a 10 Hz. La digitalización de los datos se realizó a través del conversor A/D de 16-bits disponible en el sistema AUDIX, considerando una ganancia de 12 000. Los registros fueron filtrados en la banda de 10 a 300 Hz. El criterio de rechazo artefactual se estableció para 50  $\mu$ V. Se utilizó el protocolo de estimulación múltiple y simultáneo a ambos oídos disponible en el sistema AUDIX, tal como describe la **TABLA I**. El estímulo se presentó binaural mediante audífonos supra-auriculares TDH49 a una intensidad de 40 dB HL. El estímulo se calibró con un sonómetro *Brüel&Kjaer* modelo *Investigator* 2260 conectado a una oreja artificial 4152 con micrófono 4144. La intensidad global del estímulo resultó de 50 dB SPL, con una composición espectral de 52, 47, 50 y 50 para las frecuencias de 500, 1 000, 2 000 y 4 000 respectivamente.

### **Muestra 2**

La muestra 2 se conformó a partir de 25 registros individuales correspondientes a 25 pacientes neonatos evaluados por remisión en la consulta de Neurofisiología del Hospital Gineco-Obstétrico Ramón González Coro. Los registros fueron adquiridos mediante el sistema AUDIX con interfaz BabyScreen dedicado a la pesquisa neonatal. De estos 25 casos 10 clasificaron Pasó (sanos), 11 No Pasó (9 posible pérdida conductiva y 2 posible pérdida neurosensorial) y 4 Referir.

### **Cálculo de los niveles de ruido medio e índices de relación señal-ruido**

Una vez extraída la respuesta estado estable se realiza la estimación del nivel de ruido remanente a partir del cálculo de *root-mean-square* para las componentes espectrales diferentes a las componentes de modulación.

Se analiza el comportamiento del nivel de ruido medio en cada una de las alternativas de promediación a medida que varían los parámetros de la **TABLA II** a través de una prueba ANOVA factorial con nivel de significación de 0.95.

Los índices de relación señal-ruido se estiman mediante la comparación de la amplitud de cada componente espectral de respuesta con respecto a las 120 componentes espectrales en su vecindad (vecindad de  $\pm 60$  índices espectrales).

Estos análisis solo incluyen a las alternativas de promediación normal y pesada, pues la promediación ordenada no modifica el valor de amplitud de las muestras, únicamente establece un orden de promediación de los segmentos; por tanto, las sumatorias para la promediación normal y ordenada coinciden punto a punto. Las potencialidades de la promediación ordenada se evalúan una vez que se incluyan en la metodología en construcción, los estadísticos pertinentes para la detección de la respuesta estado estable.

### **Herramientas**

El diseño de cada uno de los filtros pre-procesamiento fueron diseñados a partir de las facilidades de la herramienta FDATool disponible en el entorno *The MathWorks, Inc.* (2015). MATLAB 8.5 (64-bits).

Cada una de las alternativas de promediación son implementadas en entorno *The MathWorks, Inc.* (2015). MATLAB 8.5 (64-bits).

La estimación de los valores de ruido medio e índices de relación señal ruido para la muestra de estudio considerando cada una de las alternativas de promediación y las diferentes combinaciones de los parámetros referidos en TABLA se realiza igualmente en *The MathWorks, Inc.* (2015). MATLAB 8.5 (64-bits).

El análisis estadístico de los parámetros nivel de ruido medio e índices de relación señal-ruido para la muestra de estudio, así como demás *post-hoc* se realiza en *Statsoft* STATISTIC 10.0.

### III. Resultados y Discusión

Se determinaron los niveles de ruido medio una vez aplicada las promediaciones normal y pesada sobre la muestra de 13 sujetos sanos y considerando las variantes de los parámetros de la **TABLA II**. Los estadísticos descriptivos de los valores obtenidos se muestran en las **TABLA III** y **IV**.

**TABLA III Estadísticos descriptivos de los niveles de ruido medio para la muestra de estudio considerando las promediación normal en la muestra 1.**

| Parámetro (1) | Parámetro (2) | N  | Media    | Mínimo   | Máximo   | SD       |
|---------------|---------------|----|----------|----------|----------|----------|
| <b>1024</b>   | 0             | 13 | 0,000024 | 0,000016 | 0,000037 | 0,000007 |
|               | 1             | 13 | 0,000025 | 0,000016 | 0,000037 | 0,000007 |
|               | 2             | 13 | 0,000025 | 0,000016 | 0,000036 | 0,000006 |
| <b>2048</b>   | 0             | 13 | 0,000016 | 0,000010 | 0,000024 | 0,000005 |
|               | 1             | 13 | 0,000016 | 0,000010 | 0,000024 | 0,000005 |
|               | 2             | 13 | 0,000016 | 0,000010 | 0,000025 | 0,000005 |
| <b>4096</b>   | 0             | 13 | 0,000010 | 0,000005 | 0,000017 | 0,000004 |
|               | 1             | 13 | 0,000010 | 0,000005 | 0,000017 | 0,000004 |
|               | 2             | 13 | 0,000010 | 0,000005 | 0,000017 | 0,000004 |
| <b>8192</b>   | 0             | 13 | 0,000007 | 0,000003 | 0,000012 | 0,000003 |
|               | 1             | 13 | 0,000007 | 0,000003 | 0,000012 | 0,000003 |
|               | 2             | 13 | 0,000007 | 0,000003 | 0,000012 | 0,000003 |

**TABLA IV Estadísticos descriptivos de los niveles de ruido medio para la muestra de estudio considerando las promediación ponderada en la muestra 1.**

| Parámetro (1) | Parámetro (2) | N  | Media    | Mínimo   | Máximo   | SD       |
|---------------|---------------|----|----------|----------|----------|----------|
| <b>1024</b>   | 0             | 13 | 0,000024 | 0,000015 | 0,000036 | 0,000006 |
|               | 1             | 13 | 0,000024 | 0,000015 | 0,000037 | 0,000006 |
|               | 2             | 13 | 0,000024 | 0,000016 | 0,000036 | 0,000006 |
| <b>2048</b>   | 0             | 13 | 0,000017 | 0,000010 | 0,000024 | 0,000005 |
|               | 1             | 13 | 0,000017 | 0,000010 | 0,000025 | 0,000005 |
|               | 2             | 13 | 0,000017 | 0,000010 | 0,000025 | 0,000005 |
| <b>4096</b>   | 0             | 13 | 0,000011 | 0,000005 | 0,000017 | 0,000004 |
|               | 1             | 13 | 0,000011 | 0,000005 | 0,000017 | 0,000004 |
|               | 2             | 13 | 0,000011 | 0,000005 | 0,000017 | 0,000004 |
| <b>8192</b>   | 0             | 13 | 0,000010 | 0,000003 | 0,000039 | 0,000009 |
|               | 1             | 13 | 0,000010 | 0,000003 | 0,000039 | 0,000009 |
|               | 2             | 13 | 0,000010 | 0,000003 | 0,000039 | 0,000009 |

Dichos niveles de ruido medio también fueron analizados a través de una prueba ANOVA factorial y para ninguna de las alternativas de promediación se obtuvieron diferencias significativas (normal  $p = 0.99$ , pesada  $p = 0.98$ ) se rechacen dos, uno o ningún segmento inicial del registro. Por el contrario, si existen diferencias significativas ( $p << 0.05$ ) cuando varia el número de puntos de un segmento a promediar, las cuales disminuyen a medida que aumenta el número de puntos. Véase **Figuras 2 y 3**.

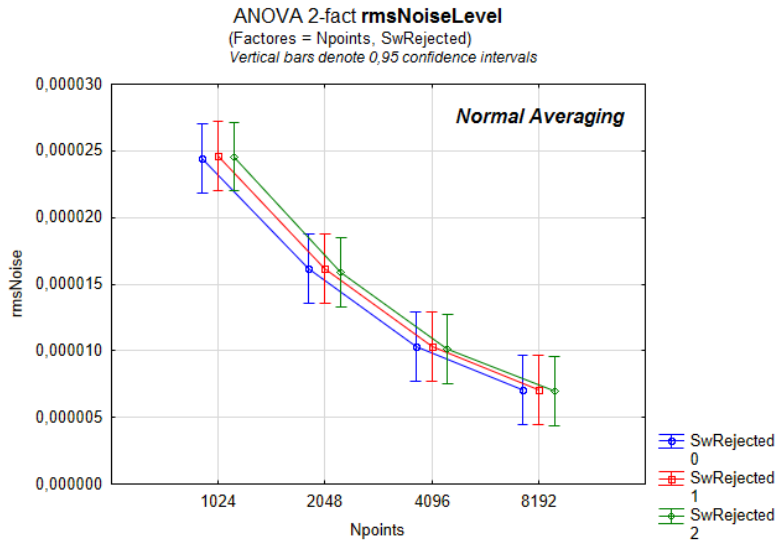


Figura 2 Análisis ANOVA factorial de los niveles de ruido medio a partir de la promediación normal considerando las variantes para número de puntos del segmento a promediar y segmentos iniciales rechazados en la muestra 1.

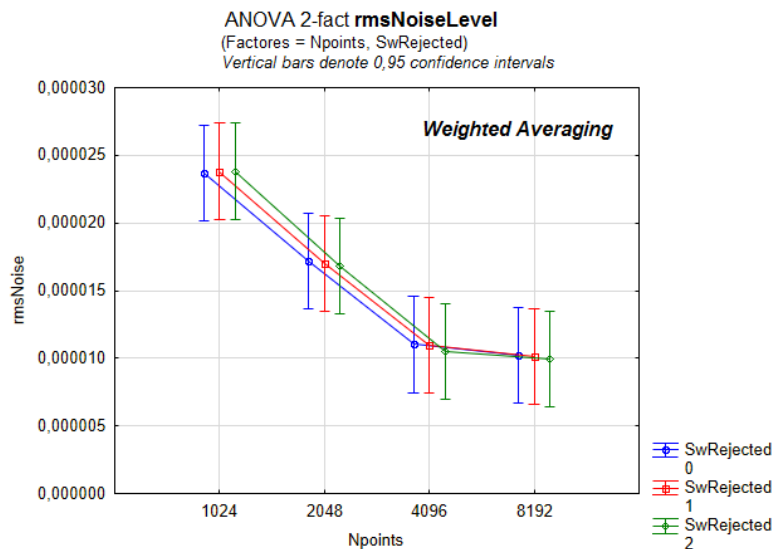


Figura 3 Análisis ANOVA factorial de los niveles de ruido medio a partir de la promediación ponderada considerando las variantes para número de puntos del segmento a promediar y segmentos iniciales rechazados en la muestra 1.

El análisis expuesto previamente se efectúa entonces sobre la muestra 2, la cual constituye un mejor acercamiento a las condiciones cotidianas para la exploración auditiva en infantes. En este caso, debido a la duración de los registros disponibles, se analizó hasta un número máximo de 4096 puntos en los segmentos a promediar. Los estadísticos descriptivos de los niveles de ruido medio obtenido se muestran las **TABLAS V y VI**.

**TABLA V** Estadísticos descriptivos de los niveles de ruido medio para la muestra de estudio considerando las promediación normal en la muestra 2.

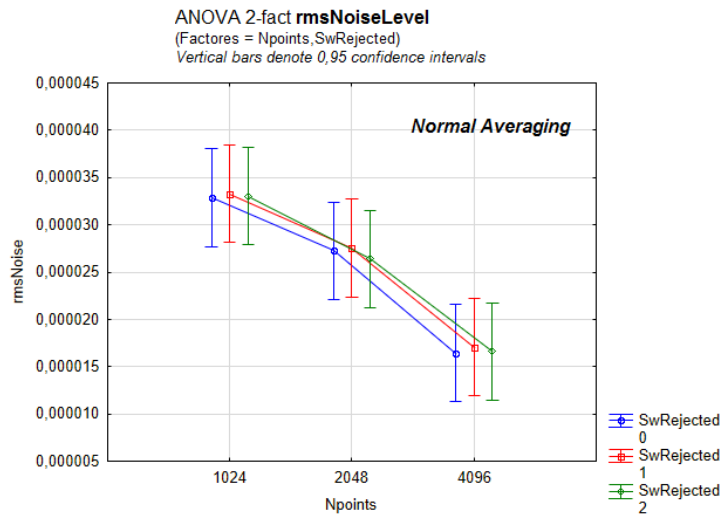
| Parámetro (1) | Parámetro (2) | N  | Media    | Mínimo   | Máximo   | SD       |
|---------------|---------------|----|----------|----------|----------|----------|
| <b>1024</b>   | 0             | 25 | 0,000033 | 0,000017 | 0,000075 | 0,000015 |
|               | 1             | 25 | 0,000033 | 0,000016 | 0,000072 | 0,000015 |
|               | 2             | 25 | 0,000033 | 0,000016 | 0,000071 | 0,000015 |
| <b>2048</b>   | 0             | 25 | 0,000027 | 0,000010 | 0,000058 | 0,000015 |
|               | 1             | 25 | 0,000028 | 0,000011 | 0,000061 | 0,000015 |

|             |   |    |          |          |          |          |
|-------------|---|----|----------|----------|----------|----------|
|             | 2 | 25 | 0,000026 | 0,000011 | 0,000066 | 0,000015 |
| <b>4096</b> | 0 | 25 | 0,000016 | 0,000008 | 0,000035 | 0,000007 |
|             | 1 | 25 | 0,000017 | 0,000008 | 0,000043 | 0,000008 |
|             | 2 | 25 | 0,000017 | 0,000008 | 0,000041 | 0,000008 |

**TABLA VI** Estadísticos descriptivos de los niveles de ruido medio para la muestra de estudio considerando las promediación ponderada en la muestra 2.

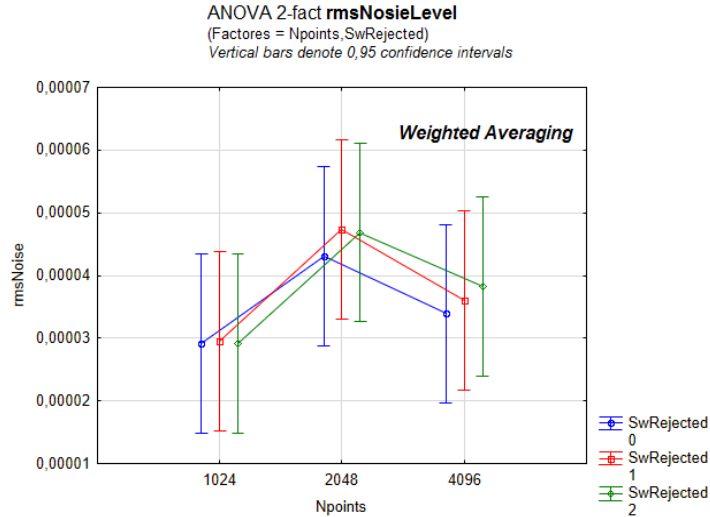
| Parámetro (1) | Parámetro (2) | N  | Media    | Mínimo   | Máximo   | SD       |
|---------------|---------------|----|----------|----------|----------|----------|
| <b>1024</b>   | 0             | 25 | 0,000029 | 0,000017 | 0,000076 | 0,000014 |
|               | 1             | 25 | 0,000030 | 0,000016 | 0,000074 | 0,000014 |
|               | 2             | 25 | 0,000029 | 0,000016 | 0,000073 | 0,000014 |
| <b>2048</b>   | 0             | 25 | 0,000043 | 0,000010 | 0,000205 | 0,000048 |
|               | 1             | 25 | 0,000047 | 0,000011 | 0,000214 | 0,000054 |
|               | 2             | 25 | 0,000047 | 0,000011 | 0,000223 | 0,000055 |
| <b>4096</b>   | 0             | 25 | 0,000034 | 0,000008 | 0,000129 | 0,000030 |
|               | 1             | 25 | 0,000036 | 0,000008 | 0,000138 | 0,000032 |
|               | 2             | 25 | 0,000038 | 0,000008 | 0,000144 | 0,000033 |

Tal y como reflejan las **Figuras 4 y 5**, existen diferencias significativas ( $p \ll 0.05$ ) en los niveles de ruido medio de la muestra 2 al aplicarse la promediación normal con variaciones en la cantidad de puntos de los segmentos a promediar (similar a la muestra 1), no siendo así para el caso de la promediación pesada ( $p = 0.21$ ).



**Figura 4** Análisis ANOVA factorial de los niveles de ruido medio a partir de la promediación ponderada considerando las variantes para número de puntos del segmento a promediar y segmentos iniciales rechazados en la muestra 2.





**Figura 5** Análisis ANOVA factorial de los niveles de ruido medio a partir de la promediación ponderada considerando las variantes para número de puntos del segmento a promediar y segmentos iniciales rechazados en la muestra 2.

Se compara entonces a través de una prueba *t-Student* de variables independientes si existen diferencias entre los niveles de ruido medio obtenidos para el mejor desempeño cada una de las variantes de promediación. Se obtuvieron diferencias significativas entre las mismas ( $p = 0,00273$ ), donde la promediación normal supera a su contraria a partir de obtenerse menores niveles de ruido con una menor dispersión entre sus valores ( $\sigma = 0.000007$ ), mostrando así una mayor precisión de sus resultados.

**TABLA VII** Estadígrafos descriptivos de las mejores combinaciones de promediación y número de puntos analizados sobre la muestra 2.

|                         | N  | Media    | Mínimo   | Máximo   | SD       |
|-------------------------|----|----------|----------|----------|----------|
| rmsNoise Normal_4096_0  | 25 | 0,000016 | 0,000008 | 0,000035 | 0,000007 |
| rmsNoiseWeighted_1024_0 | 25 | 0,000029 | 0,000017 | 0,000076 | 0,000014 |

Hasta este punto de la investigación, únicamente ha sido analizado el nivel de ruido medio remanente una vez aplicada dos de las alternativas de promediación en estudio, dígase normal y pesada; existiendo una aparente superioridad de la promediación normal en cuanto a este parámetro. No obstante, y de acuerdo con [19], la promediación pesada logra la extracción de la respuesta evocada con mejores índices de relación señal ruido que la alternativa de promediación normal. Incluso, valores de amplitud de la respuesta que no resultan estadísticamente significativos con la promediación normal, sí lo son para la promediación pesada mucho más frecuentemente que viceversa. Por ende, el próximo paso de la investigación consiste en un análisis del comportamiento de los índices de relación señal-ruido considerando los parámetros de la **TABLA II** y la selección e inclusión del estadígrafo que complete la metodología.

## Referencias Bibliográficas

1. Organization, M.C.W.H. *Deafness and hearing loss (Fact Sheet)*. 2017 [cited 2017].
2. Torres A , P.-Á.M.C., Rioja L, Rodríguez E. , de Armas J.L, Eimil E., Savio G., Muxo V., Martín V., *Nueva versión en Windows del sistema AUDIX para la evaluación objetiva de la audición*. *Auditio: Revista Electrónica de Audiología*, 2003. **2**.
3. Regan, D., *Human brain electrophysiology: evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine*. 1989: Amsterdam: Elsevier.
4. Terence W. Picton, M.S.J., Andrew Dimitrijevic, David Purcell, *Human auditory steady-state response*. *International Journal of Audiology*, 2003. **42**: p. 177-219.
5. Cohen, L.T., Rickards, F.W., Clark, G.M., *A comparison of steady-state evoked potentials to modulated tones in awake and sleeping humans*. *J. Acoust. Soc. Am.*, 1991. **90**: p. 2467-2479.
6. Aoyagi, M., Kiren, T., Kim, Y., Suzuki, Y., Fuse, T., Koike, Y., *Optimal modulation frequency for amplitude modulation following response in young children during sleep*. *Hear. Res.*, 1993. **65**: p. 253-261.
7. Levi, E.C., Folsom, R.C., Dobie, R.A., *Amplitude-modulation following response (AMFR): effects of modulation rate, carrier frequency, age, and state*. *Hear. Res.*, 1993. **68**: p. 42-52.
8. Rickards, F.W., Tan, L.E., Cohen, L.T., Wilson, O.J., Drew, J.H., & Clark, G.M., *Auditory steady state evoked potentials in newborns*. *British Journal of Audiology*, 1994. **28**: p. 327-337.
9. Lins O.G., P.P.E., Terence T.W. , Champagne S.C., Durieux-Smith A. , *Auditory steady-state responses to tones amplitude-modulated at 80 to 110 Hz*. *J. Acoustic Soc. Am*, 1995. **97**: p. 3051-3063.
10. Rance, G., Rickards, F.W., Cohen L.T., De Vidi S. & Clark, G.M., *The automated prediction of hearing thresholds in sleeping subjects using auditory steady-state evoked potentials*. *Ear&Hearing*, 1995. **16**: p. 499-507.
11. D'Haenens W., V.B., De Vel E., Maes L., Bockstael A., Keppler H., et al, *auditory steady-state responses in normalhearing adults: a t test-retest reliability study*. *Int J Audiol*, 2008. **47**: p. 489-498.
12. Picton TW, L.R., Hamel G, Maru JT, *Aspect of averaging*. *Semin Hear*, 1983. **4**: p. 327-341.
13. Patev C, K.R., *Comparison of the efficiency of various criteria for artifact rejection in the recording of auditory brain-stem responses (ABR)* *Scand Audiol*, 1984. **13**: p. 103-108.
14. Pickles, J.O., *An introduction to the physiology of hearing*. 1982: Academic Press.
15. Valdés J.L, P.-A.M.C., Martín V., Savio G., Sierra C., Rodríguez E., Lins O., *Comparison of statistical indicators for the automatic detection of 80 Hz auditory steady state response*. *Ear&Hearing*, 1997. **18**: p. 420-429.
16. Aoyagi M., S.Y., Yokota Y., Furuse H. , Watanabe T. Ito T. , *Reliability of 80-Hz amplitude-modulation-following response detected by phase coherence*. *Audiol Neurootol*, 1999. **4**: p. 28-37.
17. Cone-Weeson B., D.R.C., Tomlin D., Rance G., Ming W.J. , *The auditory steady-state response: comparisons with the auditory brainstem response*. *Am Acad Audiol*, 2002. **13**: p. 173-178.
18. Ahn JH., L.H., Kim YJ., Yoon TH. , Chung JW., *Comparing pure-tone audiometry and auditory steady state responses for measurement of hearing loss*. *Otolaryngol Head Neck Sur*, 2007. **136**: p. 966-971.
19. Sasha John M., D.A., Picton Terence, *Weighted averaging of steady-state responses*. *Clinical Neurophysiology*, 2001. **112**: p. 555-562.
20. Rahne T., V.J.L., Muhler R., *Sorted averaging improves quality of auditory steady-state responses*. *Journal of Neuroscience Methods*, 2013. **216**: p. 28-32.
21. Torres A., P.-Á.M.C., Sotero R.C, Rioja L., Rodríguez E., Galán-García L., Eimil E., *Stopping Criteria for Averaging the Multiple Auditory Steady State Response*. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 2011. **62**(3): p. 173-180.
22. Lütkenhöner B., H.M., Pantev C., *Possibilities and limitations of weighted averaging*. *Biol Cybern*, 1985. **52**: p. 409-416.

## **Anexos**