

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

Unidad Cinvestav Tamaulipas

**Detección temprana de episodios
hipotensivos agudos basada en un
modelo de aprendizaje automático**

Tesis que presenta:

Jordy Zachary Vargas Gómez

Para obtener el grado de:

**Maestro en Ciencias
en Ingeniería y Tecnologías
Computacionales**

Dr. Hiram Galeana Zapién, Director
Dr. Edwyn Javier Aldana Bobadilla, Co-Director

© Derechos reservados por
Jordy Zachary Vargas Gómez
2017

Esta investigación fue parcialmente financiada por el proyecto SALUD-2014-C01-233836 del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social (FOSISS).

La tesis presentada por Jordy Zachary Vargas Gómez fue aprobada por:

Dr. Wilfrido Gómez Flores

Dr. Iván López Arévalo

Dr. Hiram Galeana Zapién, Director

Dr. Edwyn Javier Aldana Bobadilla, Co-Director

Cd. Victoria, Tamaulipas, México., 14 de Septiembre de 2017

A la memoria de mi madre.

Agradecimientos

- A mi familia, quienes me han apoyado incansablemente en cada paso que doy en mi vida. En especial a mi abuela (mi segunda madre), a mi hermana, mi tía Leticia y a quienes ya no están pero han sido un pilar en mi vida, mamá Betty, papá Raúl esto es por ustedes.
- Al Dr. Hiram Galeana Zapién por su gran apoyo durante mi estancia en la institución, sus grandes enseñanzas y su excelente dirección la cual fue indispensable para el desarrollo de la tesis.
- Al Dr. Edwyn Javier Aldana Bobadilla por su paciencia, por compartir sus grandes conocimientos y sobretodo por su sabia orientación para desarrollo del proyecto.
- A mis revisores, el Dr. Iván López Arévalo y el Dr. Wilfrido Gómez Flores por su adecuada retroalimentación que ayudó a enriquecer el trabajo de tesis.
- A todos los investigadores del Cinvestav Tamaulipas quienes han compartido sus conocimientos y han ayudado a mejorar mi nivel académico.
- A mis compañeros de generación quienes han hecho más amena mi estadía en la institución y me han acompañado en los momentos de mayor presión en el posgrado.
- Al CONACyT por el apoyo económico brindado durante los dos años de duración de la maestría.
- Al FOSISS por la financiación parcial del proyecto que facilitó la vinculación con especialistas del área médica.
- Al Cinvestav por permitirme ingresar a una institución de altura y apoyarme en mi formación profesional durante mis estudios de maestría.

Índice General

Índice General	I
Índice de Figuras	III
Índice de Tablas	V
Índice de Algoritmos	VII
Resumen	IX
Abstract	XI
Nomenclatura	XIII
1. Introducción	1
1.1. Antecedentes y motivación	1
1.2. Planteamiento del problema	3
1.3. Hipótesis	4
1.4. Objetivos	5
1.4.1. General	5
1.4.2. Específicos	5
1.5. Metodología	5
1.6. Organización del documento	7
2. Marco teórico	9
2.1. Datos clínicos	9
2.1.1. Representación de datos clínicos	10
2.1.2. Bases de datos especializadas	12
2.2. Aprendizaje automático en el área médica	14
2.2.1. Técnicas de aprendizaje automático	15
2.3. Sistemas de soporte a la decisión clínica	18
2.4. Episodios hipotensivos agudos	21
2.5. Resumen	25
3. Estado del arte	27
3.1. Enfoques para detección temprana de AHEs	27
3.2. Detección temprana de AHEs sin ventana de antelación	30
3.3. Detección temprana de AHEs con ventana de antelación	34
3.4. Comparativa de trabajos relacionados	36
3.5. Resumen	39

4. Desarrollo de la propuesta	41
4.1. Descripción general de la propuesta	41
4.2. Definición del conjunto de datos	42
4.3. Preprocesamiento de series de tiempo	44
4.4. Tratamiento de valores atípicos	45
4.5. Estimación de segmentos faltantes	45
4.5.1. Parámetros de interpolación	48
4.6. Identificación de AHEs	54
4.7. Base de datos eSalud-MAPDB	57
4.8. Modelado de AHEs	59
4.8.1. Codificación del problema	59
4.8.2. Proceso de aprendizaje	62
4.8.3. Modelo de AHEs	67
4.9. Resumen	69
5. Experimentación y resultados	71
5.1. Infraestructura utilizada	71
5.2. Diseño experimental	72
5.3. Experimentación fuera de línea	73
5.4. Experimentación en línea	76
5.5. Comparativa con trabajos relacionados	84
5.6. Resumen	87
6. Conclusiones y trabajo futuro	89
6.1. Conclusiones	89
6.2. Contribuciones	90
6.3. Dificultades y limitaciones	91
6.4. Trabajo futuro	93
A. Algoritmo genético ecléctico	95
B. Diseño relacional de conjunto de datos	99
C. Prototipo de simulador de flujo continuo	101

Índice de Figuras

1.1. Metodología de investigación para el desarrollo del proyecto de tesis.	6
2.1. Ejemplo de serie de tiempo.	10
2.2. Componentes de una serie de tiempo.	11
2.3. Esquema de adquisición de datos en MIMIC II.	13
2.4. Proceso general para el modelado de patologías o eventos adversos.	15
2.5. Técnicas de caja negra.	16
2.6. Estructura general de una ANN.	16
2.7. Estructura general de una SVM.	17
2.8. Técnicas de caja blanca.	18
2.9. Flujo de trabajo utilizando CDSSs.	20
2.10. Comportamiento de la presión arterial media en un AHE.	23
2.11. Definición de AHE utilizada en el presente trabajo.	24
3.1. Segmentación de datos sin G	28
3.2. Segmentación de datos considerando G	28
3.3. Extrapolación de O sin considerar la ventana G	29
3.4. Extrapolación de O considerando la ventana G	29
3.5. Modelado de O sin considerar la ventana G	30
3.6. Modelado de O considerando la ventana G	31
4.1. Metodología de solución para obtener modelo explicativo de AHEs.	42
4.2. Modelo lógico de MIMIC II.	43
4.3. Umbrales para definir valores atípicos en la MAP.	46
4.4. Eliminación de segmentos faltantes al inicio y al final de las series.	47
4.5. Comparativa de interpolación: Regresión polinomial y Spline cúbicos.	48
4.6. Estimación de segmento con tendencia de toda la serie.	49
4.7. Muestras de la serie de tiempo tomadas para la regresión.	49
4.8. Promedio de R^2 en función del grado del polinomio.	51
4.9. Promedio de R^2 en función del valor de $\delta(t)$	51
4.10. Valores R^2 usando valores de g de 3 a 20	52
4.11. Promedios en función grado del grado del polinomio con $\delta(t) = 15$	52
4.12. Valor de R^2 aumentando el valor de f para el cálculo de $\delta(t)$	53
4.13. Estimación de segmentos faltantes de los dos tamaños de segmentos señalados.	53
4.14. Cantidad de AHEs por probabilidad.	56
4.15. Cantidad de AHEs por edad de los pacientes.	56
4.16. Cantidad de AHEs por duración del episodio.	57
4.17. Cantidad de AHEs por género de los pacientes.	57
4.18. Versiones del conjunto de datos de series de MAP.	58

4.19. Desigualdad de Chebyshev.	60
4.20. Porcentaje de acierto al cotejar AHEs en eSalud-MAPDB y segmentos etiquetados como $y = 1$	61
4.21. Ejemplo de genoma, usando tres términos.	65
4.22. Proceso de evaluación de individuos a través de la función objetivo.	67
4.23. Evolución del coeficiente de determinación.	68
4.24. Estructura del genoma que representa a los individuos en el problema abordado.	69
5.1. Metodología para la evaluación experimental del modelo.	73
5.2. Error de estimación por modelo de AHEs.	74
5.3. Segmentación de serie de tiempo en el intervalo de un AHE.	75
5.4. Porcentaje de detección de AHEs fuera de línea.	76
5.5. Ventana de observación O y segmento extrapolado ($G+P$) con series correspondientes a AHEs y no AHEs.	77
5.6. Proceso de extrapolación a partir de O para generar P	77
5.7. Porcentaje de detección de AHEs (SE) por el modelo con $G = 0$	79
5.8. Exactitud al aumentar el tamaño de O considerando diferentes valores de G	80
5.9. Promedio de exactitud en cada tamaño de O considerado.	80
5.10. Promedio de sensibilidad en cada tamaño de O considerado.	81
5.11. Sensibilidad al aumentar el tamaño de O considerando diferentes valores de G	81
5.12. Promedio de exactitud en cada tamaño de G considerado.	82
5.13. Exactitud al aumentar el tamaño de G considerando diferentes valores de O	82
5.14. Sensibilidad al aumentar el tamaño de G considerando diferentes valores de O	83
5.15. Promedio de sensibilidad en cada tamaño de G considerado.	83
5.16. Porcentaje de detección de AHEs ($G = 0$ vs. $G = 10$).	84
B.1. Diagrama del modelo entidad-relación del conjunto de datos final.	100
C.1. Simulador de flujo continuo de MAP.	102

Índice de Tablas

2.1.	Grados de hipertensión.	21
2.2.	Crisis hipertensivas.	22
2.3.	Umbrales de hipotensión.	22
2.4.	Definiciones de AHEs	24
3.1.	Tareas de preprocesamiento realizadas en los trabajos relacionados.	36
3.2.	Métricas de clasificación obtenidas en trabajos relacionados.	37
3.3.	Comparativa de enfoques seguidos en trabajos relacionados para detección de AHEs.	38
4.1.	Estructura de los datos recabados en MIMIC II.	44
4.2.	Duración de las series de tiempo.	44
4.3.	Probabilidad de AHE en función de la cantidad de observaciones hipotensivas contiguas.	55
4.4.	Cantidad de AHEs en cada versión del conjunto de datos.	59
4.5.	Descripción de segmentos de 5 y 10 min en eSalud-MAPDB.	61
4.6.	Potencias para dos variables explicativas en un modelo lineal.	62
4.7.	Potencias para dos variables explicativas en un modelo cuadrático.	63
4.8.	Cantidad de términos utilizados en la MPR.	63
4.9.	Tabla de términos ($g = 3$).	66
4.10.	Parámetros utilizados en el EGA.	69
4.11.	Modelo matemático de AHEs.	69
5.1.	Descripción del equipo utilizado para la experimentación.	72
5.2.	Métricas de clasificación en detección temprana de AHEs con $G = 0$	78
5.3.	Resultados obtenidos en el conjunto de datos A.	85
5.4.	Resultados obtenidos con el conjunto de datos B.	86
5.5.	Métricas de clasificación con datos de concurso PhysioNet.	87
5.6.	Comparativa con trabajos relacionados.	87

Índice de Algoritmos

1.	Algoritmo de detección de AHEs en series de tiempo.	55
2.	Algoritmo Genético Ecléctico	97

Detección temprana de episodios hipotensivos agudos basada en un modelo de aprendizaje automático

por

Jordy Zachary Vargas Gómez

Unidad Cinvestav Tamaulipas

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, 2017

Dr. Hiram Galeana Zapién, Director

Dr. Edwyn Javier Aldana Bobadilla, Co-Director

La tendencia en el ámbito médico, muestra una creciente integración de tecnologías de la información en las instituciones hospitalarias mediante la implantación de sistemas informáticos que recolectan y almacenan datos clínicos como variables fisiológicas y bioquímicas. El análisis de estos datos permite encontrar modelos que caractericen fenómenos clínicos como patologías y eventos adversos, los cuales pueden integrarse en sistemas informáticos con el fin de detectar o predecir estos fenómenos y asistir al personal clínico en las diferentes tareas que realizan, como la atención y diagnóstico de pacientes. El presente trabajo consiste en encontrar un modelo para detección temprana de episodios hipotensivos agudos (AHEs), los cuales son episodios recurrentes en las unidades de cuidados intensivos y tienen un alto impacto en la tasa mortalidad de pacientes. La metodología de desarrollo contempla tres fases fundamentales: 1) una fase de recolección y preprocesamiento de datos, 2) una fase de análisis y diseño de un modelo basado en dichos datos que caracteriza el comportamiento de un AHE y 3) una fase de evaluación que permite hacer uso del modelo encontrado con el fin de detectar de manera temprana tales episodios. Los resultados obtenidos a través de la validación experimental demuestran que el modelo obtenido caracteriza adecuadamente los AHEs logrando una detección temprana de hasta un 94.58% de los episodios evaluados.

Early detection of acute hypotensive episodes based on a machine learning model

by

Jordy Zachary Vargas Gómez

Cinvestav Tamaulipas

Center for Research and Advanced Studies of the National Polytechnic Institute, 2017

Dr. Hiram Galeana Zapién, Advisor

Dr. Edwyn Javier Aldana Bobadilla, Co-advisor

The remarkable increasing in the use of information technologies in the medical context have allowed to collect and store large sets of clinical data. The analysis of these data allows to find models that characterize clinical phenomena such as pathologies and adverse events, which can be integrated in computer systems in order to support the decisions of the clinical staff related to diagnosis and care of patients. The present work consists of finding a model for the early detection of acute hypotensive episodes (AHEs), which are recurrent episodes that have a high impact on the mortality rate of patients. Such model implies three fundamental phases: 1) a data collection and preprocessing phase; 2) a phase of analysis and design in which the behavior of an AHE is represented via a mathematical model; and 3) an evaluation phase that allows to measure the effectiveness of such model to predict a new episode. The results obtained through the experimental validation show that the proposed model achieves an early detection of up to 94.58% of a set of evaluated episodes.

Nomenclatura

AHE	Episodio hipotensivo agudo
CDSS	Sistema de soporte a la decisión clínica
ICU	Unidad de cuidados intensivos
ABP	Presión arterial
HR	Ritmo cardíaco
SpO2	Saturación de oxígeno en la sangre
SBP	Presión arterial sistólica
DBP	Presión arterial diastólica
MAP	Presión arterial media
MPR	Regresión polinomial multivariada
GA	Algoritmo genético
EGA	Algoritmo genético ecléctico
SVM	Máquinas de vectores de soporte
ANN	Redes neuronales artificiales
SE	Sensibilidad
SP	Especificidad
ACC	Exactitud
R²	Coefficiente de determinación
MCC	Coefficiente de correlación de Matthews

1

Introducción

En este capítulo se presentan los antecedentes, motivaciones y se describe la problemática asociada a la detección temprana de episodios hipotensivos agudos. Se enuncia la hipótesis de investigación y se presentan los objetivos y metodología a seguir para el desarrollo de la propuesta. Finalmente, se describe la organización del presente documento.

1.1 Antecedentes y motivación

El uso de tecnologías de información y de comunicación en el ámbito médico ha permitido el diseño de sistemas informáticos para el apoyo en diferentes tareas dentro de las instituciones hospitalarias como la interpretación de imágenes, alertas, diagnóstico, entre otras, mejorando la atención en el cuidado de los pacientes [34]. La implementación de estos sistemas es cada vez más común, por lo que actualmente es factible que tales instituciones almacenen datos biomédicos históricos como variables bioquímicas y fisiológicas de pacientes los cuales son fuentes potenciales de conocimiento e información oculta [48]. La integración de datos históricos en sistemas informáticos para extraer

conocimiento puede apoyar a la toma de decisiones, específicamente en los llamados sistemas de apoyo a la decisión clínica (CDSSs, por sus siglas en Inglés) los cuales dan soporte en las diferentes tareas de los especialistas clínicos para la detección temprana de patologías y eventos adversos. Los CDSSs son sistemas que hacen uso de técnicas computacionales del área de aprendizaje automático y datos históricos, lo que les permite aprender características relevantes de dichos datos y facilita el predecir e inferir información sobre nuevos datos con el fin de soportar las decisiones a cargo de un especialista [30]. Estos sistemas están siendo cada vez más utilizados en diferentes labores de la atención médica con el fin de mejorar el diagnóstico de varios fenómenos de la práctica clínica como lo son los eventos adversos, los cuales se definen como incidentes clínicos imprevistos ocasionados por errores médicos prevenibles [52]. En este sentido, en 2002 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó altas tasas de eventos adversos para diferentes países desarrollados las cuales variaban entre 3.2% y 16.6%, de igual manera otras investigaciones han demostrado que en dichos países el cuidado de la salud se encuentra por debajo de lo óptimo, estimando que hasta el 48% de los pacientes que mueren cada año son resultado de errores humanos prevenibles [17, 24, 47, 78].

Dentro de los hospitales, el uso de los CDSSs resulta de mayor utilidad en las salas de cuidados intensivos (ICUs, por sus siglas en Inglés), ya que las ventajas que otorga el uso de estos sistemas beneficia principalmente las labores en estas áreas donde los recursos de personal y tiempo son clave en la atención de los pacientes, debido a la gravedad que presentan [32, 76]. En estas salas uno de los signos vitales más críticos es la presión arterial, ya que un paciente con valores fuera del umbral de normalidad de este signo vital requiere atención médica inmediata [53, 72], valores de presión arterial por encima de lo normal se conocen como hipertensión y aquellos que se encuentren por debajo de un umbral de normalidad se catalogan como hipotensión. En el segundo caso existen episodios de hipotensión recurrentes en las ICUs, los cuales se caracterizan por mantener la presión arterial baja durante una ventana de tiempo y son llamados episodios hipotensivos agudos (AHEs, por sus siglas en Inglés). Estudios han mostrado que los AHEs, ocurren principalmente en las ICUs y suelen ser complicaciones posteriores a algunas intervenciones clínicas como la anestesia espinal, cesáreas,

cirugías cardiovasculares, entre otras [75, 86].

Este tipo de episodios son precursores de eventos adversos más severos, fallas irreversibles en órganos vitales e incluso el incremento en la tasa de mortalidad de pacientes en ICUs. Por ello, en la última década ha existido un creciente interés en predecir el deterioro del paciente y la detección temprana de AHEs, en aras de reducir el impacto de los efectos ocasionados a partir de la ocurrencia de estos episodios [37, 42, 58, 63].

En la literatura revisada, se han encontrado trabajos en el contexto de los CDSSs enfocados en la detección de eventos adversos relacionados con la presión arterial. Sin embargo, la validación de sus propuestas se ha realizado bajo ambientes controlados, con pocos datos para validar las propuestas y sin considerar un flujo continuo de datos [21, 36, 43, 51, 86]. También, el proceso de aprendizaje a partir de los datos históricos, el cual encuentra un modelo que caracteriza el problema que se aborda, se ha realizado por medio de técnicas de caja negra que en consecuencia son difíciles de integrar en entornos de tiempo real y no devuelven un modelado matemático del fenómeno [33, 73, 80].

1.2 Planteamiento del problema

En la actualidad, los signos vitales de pacientes ingresados en las ICUs tales como la presión arterial (ABP), el ritmo cardíaco (HR) y la saturación de oxígeno en la sangre (SpO₂) son recolectados por medio de monitores de signos vitales de forma continua (frecuencias de muestreo del orden de segundos o minutos). Usualmente estos datos son representados a través de series de tiempo con valores numéricos relacionados a la magnitud de un signo vital en función del tiempo [42, 70]. A través de la observación de estos valores fisiológicos puede inferirse anticipadamente la ocurrencia de eventos adversos como los AHEs. Estudios médicos han demostrado que usualmente dichos eventos son precedidos de anomalías en los valores fisiológicos observados [11]. Particularmente en el caso de los AHEs, la observación de datos correspondientes a la presión arterial puede ser un elemento para inferir la ocurrencia del fenómeno.

Tal inferencia puede ser lograda a través de un modelo que represente el comportamiento del fenómeno. Dicho modelo puede ser encontrado a través de técnicas estadísticas o de aprendizaje automático usando un conjunto de datos histórico correspondiente a series de tiempo de presión arterial.

Encontrar un modelo característico del fenómeno a partir de una serie de tiempo no es una tarea trivial. Al respecto, existen técnicas de análisis que pueden ayudar a determinar tendencias, estacionalidad o aleatoriedad de los datos (e.g., modelos de descomposición, promedio móvil y de función de transferencia [7]). Sin embargo, para efectos del fenómeno de estudio en este trabajo (AHEs), dichas técnicas no son suficientes para generalizar su comportamiento, ya que no generan modelos representativos del fenómeno. En este trabajo se propone transformar las series de tiempo de presión arterial en vectores de características que representan propiedades estadísticas de la serie en ciertos intervalos (ver Subsección 4.8.1). Dada esta representación, para encontrar el modelo es posible usar métodos estadísticos y de aprendizaje automático que tienen más capacidad de generalización (e.g., regresión, redes neuronales, etc.) que las técnicas convencionales de análisis de series de tiempo mencionadas.

El modelo obtenido puede ser incorporado a un CDSS para apoyar el diagnóstico de pacientes en observación continua. En este trabajo se presentará un diseño básico de CDSS para incorporar el modelo de AHEs el cual se implementará a través de un prototipo funcional (ver Apéndice C).

1.3 Hipótesis

Dado los datos históricos de pacientes que presentaron AHEs, es posible encontrar un modelo que caracterice matemáticamente estos episodios y permita detectarlos de manera temprana en pacientes en observación.

1.4 Objetivos

Los objetivos del trabajo de tesis se presentan a continuación:

1.4.1 General

Encontrar un modelo matemático que generalice el comportamiento de AHEs a partir de un conjunto de datos históricos de presión arterial utilizando una técnica de aprendizaje automático.

1.4.2 Específicos

- Definir las características deseables de un conjunto de datos requerido para el modelo y aplicar tareas de preprocesamiento para solucionar posibles problemas asociados a pérdida de datos y lecturas inconsistentes (valores nulos y atípicos).
- Contar con una técnica de aprendizaje automático que permita encontrar el modelo explicativo del fenómeno, esto es, un modelo que permita visualizar las posibles relaciones y dependencias funcionales entre las variables del fenómeno.
- Lograr la detección de manera temprana de posibles AHEs mediante la incorporación del modelo encontrado en un prototipo funcional que emule la observación continua de un paciente.

1.5 Metodología

Con el propósito de cumplir los objetivos planteados y validar la hipótesis presentada se propone la siguiente metodología de investigación que consta de tres etapas principales (ver Fig. 1.1). Estas etapas se desarrollan en los Capítulos 4 - 5 y se describen a continuación.

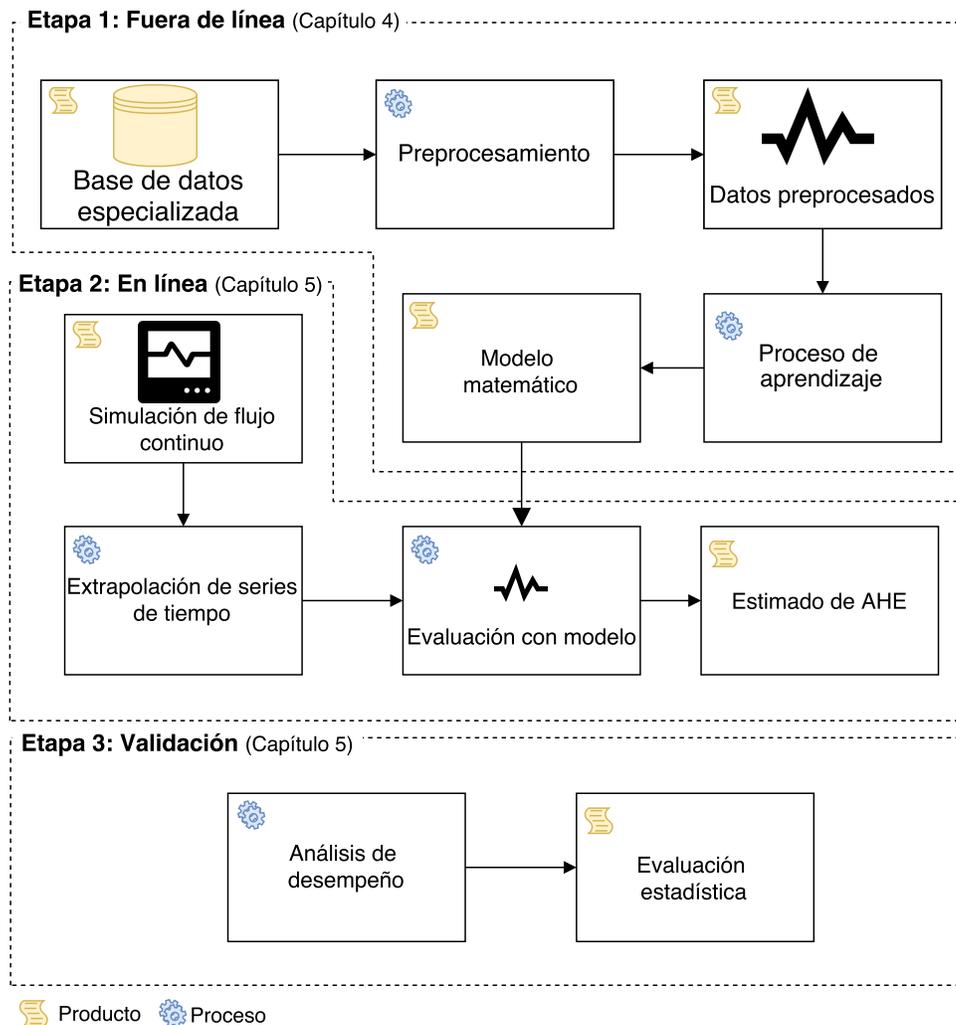


Figura 1.1: Metodología de investigación para el desarrollo del proyecto de tesis.

La primera etapa (fuera de línea) consiste en el desarrollo de la propuesta para obtener el modelo matemático de AHEs, para lo que es necesario realizar dos actividades principales:

1. **Obtener y preprocesar datos especializados.** Se explorarán bases de datos especializadas en el área clínica y se seleccionará aquella que se adecúe a las necesidades del presente trabajo, es decir, que incluya series de tiempo de presión arterial con pacientes que hayan presentado AHEs. Sobre dicha base de datos se aplicarán técnicas de preprocesamiento para obtener un conjunto de datos adecuado (sin valores atípicos ni observaciones faltantes). Los datos

generados a partir del preprocesamiento se almacenarán en una base de datos relacional para su fácil manipulación.

2. **Modelar AHEs.** Se seleccionará una técnica de aprendizaje supervisado adecuada para la caracterización matemática del fenómeno. Se realizará el proceso de aprendizaje con la técnica seleccionada y los datos preprocesados.

En la segunda etapa se llevará a cabo la fase en línea, en donde se deberá integrar el modelo obtenido a un flujo continuo de datos de presión arterial de un paciente en observación para detectar de manera temprana AHEs. En esta etapa:

1. Se desarrollará un simulador de lecturas de presión arterial.
2. Se extrapolarán las lecturas generadas.
3. A partir de datos extrapolados se aplicará el modelo obtenido de AHEs con el fin de determinar la posible ocurrencia de un episodio.

Finalmente, en la última etapa de la metodología se evaluará la capacidad de detección de AHEs del modelo integrándolo a un prototipo que emula observación de un paciente. En adelante se hará referencia a este proceso de emulación como **flujo continuo**.

1.6 Organización del documento

El resto de este documento se estructurará como sigue: En el Capítulo 2 se presenta el marco teórico del trabajo de investigación, en donde se describe el sustento conceptual utilizado a lo largo del documento. En el Capítulo 3 se muestra la revisión realizada de trabajos en el estado del arte, en el contexto de detección de AHEs. En el Capítulo 4 se expone el desarrollo de la propuesta de acuerdo a la metodología establecida, especificando la base de datos especializada utilizada e indicando las técnicas para el preprocesamiento de datos, también se presentan los detalles del proceso de

aprendizaje para el modelado de AHEs. En el Capítulo 5 se presenta la evaluación experimental del trabajo de investigación, así como los resultados obtenidos de la misma, se detalla la configuración de parámetros, los escenarios utilizados y las métricas de evaluación. Las conclusiones obtenidas, a partir del análisis de resultados y el trabajo realizado durante el desarrollo, son presentadas en el Capítulo 6. Adicionalmente, se encuentran dos apéndices complementarios al documento de tesis en donde se detalla el diseño de la base de datos generada en el trabajo y el prototipo de simulación de flujo continuo de presión arterial.

2

Marco teórico

En este capítulo se aborda el marco conceptual en el que se sustenta el trabajo de tesis. Inicialmente se describen la representación y características de los datos clínicos para el desarrollo de la propuesta. Después, la caracterización del fenómeno o modelado a partir del aprendizaje automático para la detección temprana de eventos adversos y la integración de dichos modelos en sistemas de soporte a la decisión clínica. Finalmente, se definen los episodios hipotensivos agudos.

2.1 Datos clínicos

La integración de sistemas informáticos en el área médica deriva en la generación y almacenamiento de datos clínicos de los pacientes atendidos. En aras de explotar dichos datos es necesario disponer de esquemas de representación y bases de datos especializadas, con el fin de desarrollar y diseñar algoritmos que se integren en los sistemas, los cuales puedan ser evaluados y validados con tales datos.

2.1.1 Representación de datos clínicos

Los datos clínicos incluyen variables bioquímicas como la glucosa, el colesterol, glucemia, entre otras, y variables fisiológicas como la temperatura, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. En el caso de estas últimas, generalmente están asociadas a una componente temporal lo que computacionalmente es representado mediante series de tiempo, donde cada muestra en la serie representa el valor del signo vital en una determinada unidad de tiempo, de acuerdo a una frecuencia de muestro (e.g., por segundos, minutos, hora, etc.) [42, 70].

Formalmente, las series de tiempo se definen como un conjunto de observaciones x_t , ordenadas secuencialmente donde cada una está registrada en un tiempo t y generalmente se representan en gráficos de dispersión xy , donde el eje de abscisas (x) representa la unidad de tiempo y el eje de ordenadas (y) el valor observado en esa unidad de tiempo [7, 9] (ver Fig. 2.1).

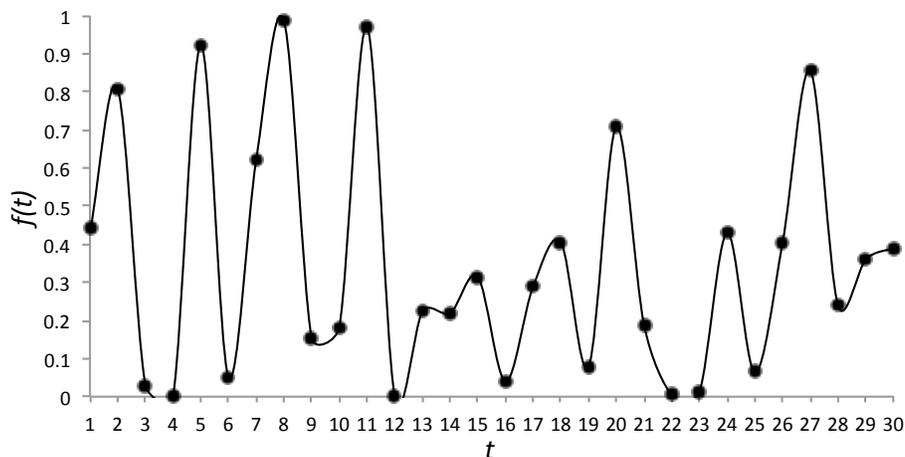


Figura 2.1: Ejemplo de serie de tiempo.

Las series de tiempo se componen de una tendencia y variaciones estacionales, cíclicas e irregulares [8]. Estos componentes se describen a continuación:

- **Tendencia.** Es el comportamiento o movimiento de larga duración que muestra la evolución general de una serie temporal (ver Fig. 2.2a).

- **Variación estacional.** Comportamiento de la serie, que está relacionado con la época o un periodo en particular, por lo general en el espacio cronológico presente dentro de la serie (ver Fig. 2.2b).
- **Variación cíclica.** Oscilación a lo largo de la tendencia, no se relaciona a un periodo en función de una estación, aunque puede relacionarse a temporadas (ver Fig. 2.2c).
- **Variación irregular.** También llamada aleatoriedad, son factores a corto plazo, imprevisibles y no recurrentes que afectan a la serie de tiempo (ver Fig. 2.2d).

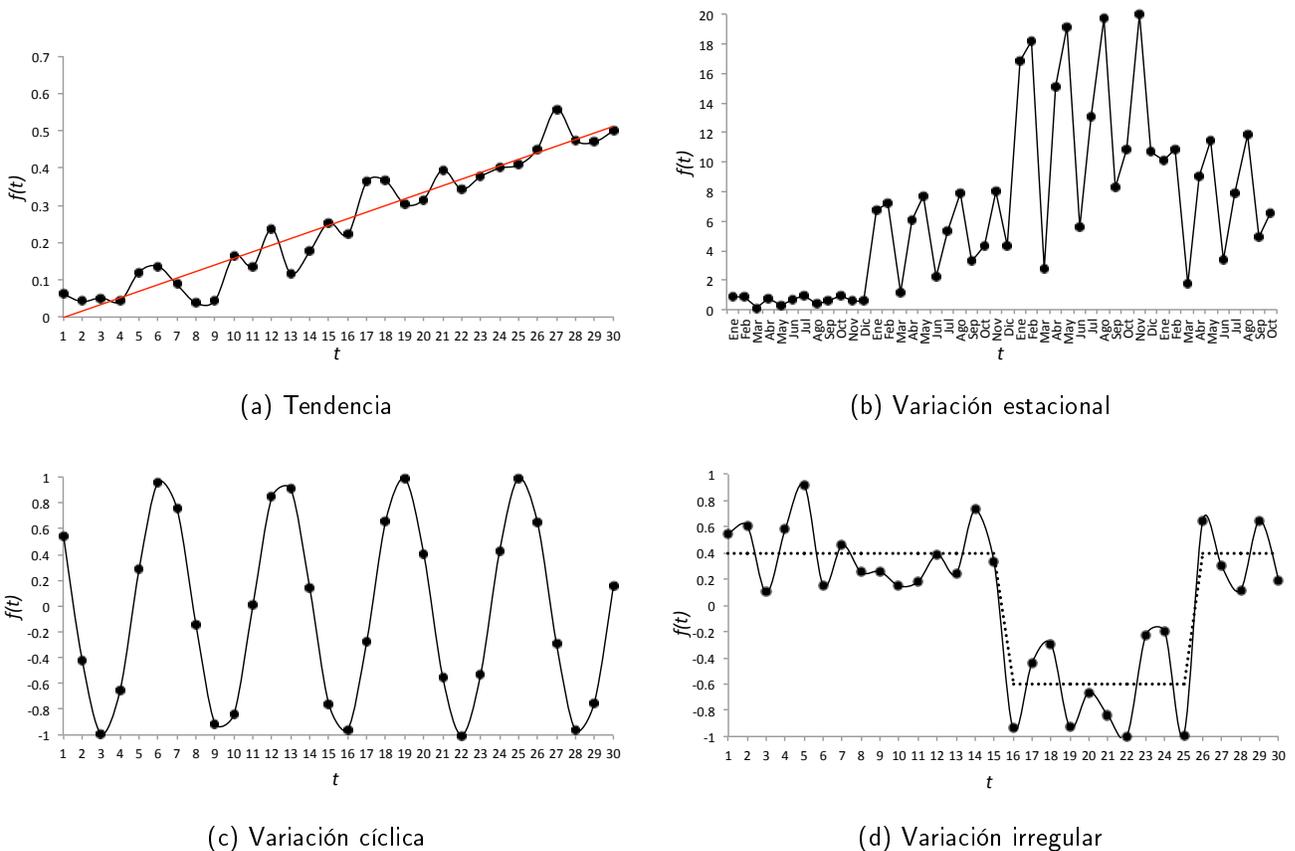


Figura 2.2: Componentes de una serie de tiempo.

El análisis de series de tiempo consiste principalmente en extraer y evaluar los componentes descritos. No obstante, bajo este enfoque es difícil caracterizar un episodio hipotensivo agudo (AHE,

por sus siglas en Inglés) ya que este fenómeno es una variación irregular y de acuerdo a lo descrito son imprevisibles y no recurrentes por lo que este tipo de análisis no permite caracterizarlos. Sin embargo, existen técnicas más sofisticadas de aprendizaje automático (e.g., redes neuronales, análisis de regresión, etc.), las cuales generalmente trabajan en espacios vectoriales con valores que representan a los datos. En consecuencia, se requieren realizar transformaciones de las series utilizando vectores que representen los componentes o comportamiento de las mismas, mediante características que puedan ser modeladas por la técnica seleccionada, dicha transformación es descrita en la Sección 4.8.1.

2.1.2 Bases de datos especializadas

La aplicación de técnicas computacionales para la detección temprana de eventos adversos, específicamente en los sistemas de apoyo a la decisión clínica (CDSSs, por sus siglas en Inglés), requiere de datos históricos que representen el fenómeno o problema que se trata de resolver. Por ello, varios grupos de investigación se han dado a la tarea de recolectar datos clínicos generando bases de datos especializadas en este ámbito. Algunas de estas bases de datos se encuentran disponibles para su descarga, las cuales han sido analizadas para su uso en este proyecto de investigación. En la literatura relacionada se ha encontrado el uso de principalmente dos: CapnoBase [46] y MIMIC [69].

En el caso de CapnoBase se trata de una base de datos enfocada a trabajos de investigación relacionados con señales respiratorias [46] por lo que no se ajusta a lo buscado para el presente desarrollo. En el segundo caso, MIMIC contiene entre sus datos observaciones de variables bioquímicas y fisiológicas de pacientes internados en cuidados intensivos entre las que se incluyen observaciones de presión arterial. Con base en esto, MIMIC es la base de datos especializada seleccionada para el presente trabajo y se describe a continuación.

MIMIC es una base de datos desarrollada por PhysioNet, un grupo de investigación del Instituto Tecnológico de Massachusetts, en colaboración con el Centro Médico Beth Israel Deaconess de donde fueron recabados los datos [57]. Dicha base de datos es de uso libre y comprende datos relacionados con la salud de pacientes que se alojaron en unidades de cuidados intensivos (ICUs,

por sus siglas en Inglés) de la institución mencionada. Los datos están divididos en dos partes: *Clinical Database* y *Waveform Database*. La primera incluye datos que describen al paciente y su estancia en la institución hospitalaria como edad, género, fechas de ingreso y egreso, informes, etc. La segunda parte incluye series de tiempo (con observaciones por minuto) y formas de onda de variables bioquímicas y fisiológicas. De acuerdo a esta descripción, *Waveform Database* resulta útil para el proyecto, ya que dentro de las variables fisiológicas recabadas se encuentra la presión arterial. Además, los datos disponibles en *Clinical Database*, que se encuentran relacionados a pacientes con registros en *Waveform Database*, permiten hacer filtrado de las series para seleccionar un subconjunto de pacientes según su descripción. La versión más reciente de MIMIC es la llamada *mart* de información médica para cuidados intensivos III (MIMIC III, por sus siglas en Inglés), sin embargo la sección *Waveform Database* de esta versión aún no se encuentra disponible, por lo que la versión utilizada en este trabajo de tesis es la base de datos de monitoreo inteligente multiparamétrico en cuidados intensivos II (MIMIC II, por sus siglas en Inglés). Esta versión, cuenta con un esquema de adquisición de datos que parte del monitoreo continuo de pacientes en ICUs y expedientes clínicos electrónicos, los cuales son relacionados y almacenados en la base de datos [15] (ver Fig. 2.3).

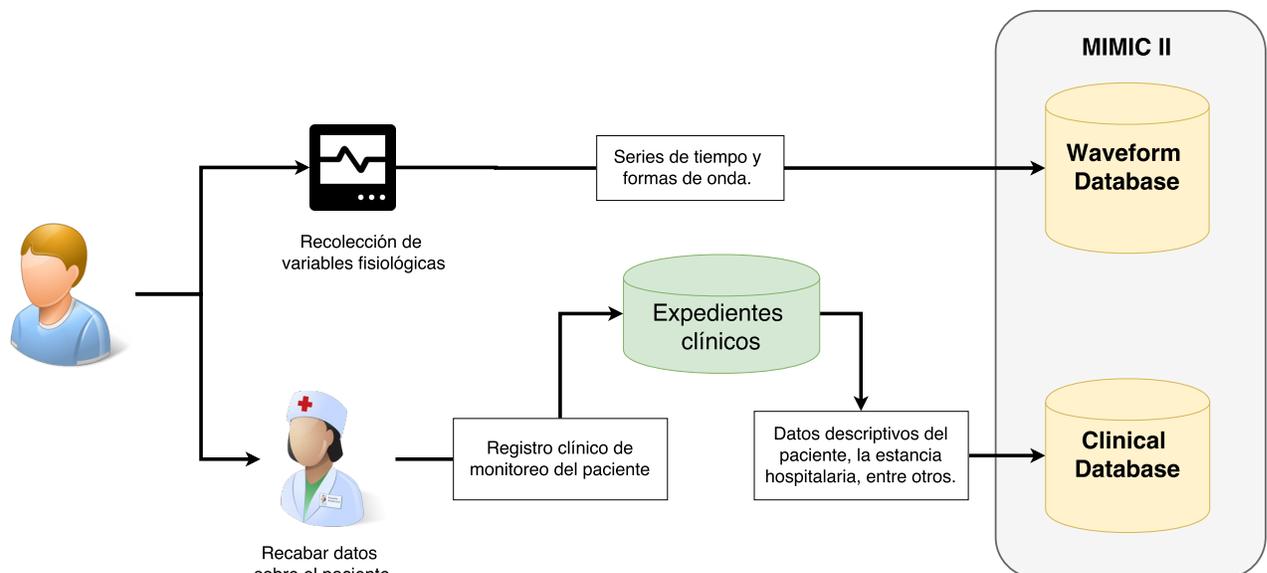


Figura 2.3: Esquema de adquisición de datos en MIMIC II.

MIMIC II cuenta con 23,180 registros en la *Waveform Database*, cada uno incluye series de tiempo, formas de onda y metadatos. Estos registros no se encuentran en su totalidad relacionados a la *Clinical Database*, únicamente se tienen 4,069 registros relacionados a 2,378 pacientes, donde un paciente registrado en *Clinical Database* tiene de uno a máximo siete registros en la *Waveform Database*. A partir de los 4,069 registros se puede realizar el filtrado para seleccionar, por ejemplo, un subconjunto demográfico que permita encontrar un modelo predictivo acotado a un grupo de pacientes.

2.2 Aprendizaje automático en el área médica

El aprendizaje automático es una rama de la inteligencia artificial que, a grandes rasgos, da la facultad a una computadora de aprender para modelar o generalizar comportamientos a partir de datos suministrados en forma de ejemplos, llamados datos de entrenamiento [6]. Este modelado permite identificar los comportamientos caracterizados en nuevos datos, por lo que resulta de utilidad en el desarrollo de soluciones para problemas en distintas áreas como la medicina. El aprendizaje automático, se divide en dos grandes áreas: aprendizaje supervisado y aprendizaje no supervisado, los cuales se describen a continuación:

- **Aprendizaje supervisado:** Consiste en encontrar un modelo a partir de un conjunto de datos del que se conoce su clase *a priori*, con el objetivo de que dicho modelo sea capaz de predecir el valor correspondiente a un nuevo dato de entrada. Algunos ejemplos de este tipo de aprendizaje son las técnicas clasificación y algunos tipos de regresión [10].
- **Aprendizaje no supervisado:** Consiste en encontrar un modelo a partir de un conjunto de datos no etiquetados, deduciendo estructuras presentes en los datos de entrenamiento. Esta deducción puede realizarse a través de un proceso matemático u organizando los datos de acuerdo a su similitud. Ejemplos de este tipo de aprendizaje son el agrupamiento, algunas técnicas para la reducción de la dimensionalidad y el aprendizaje de reglas de asociación [10].

En el caso del aprendizaje supervisado, tiene potencial para el análisis y clasificación de datos clínicos con el fin de detectar o diagnosticar eventos adversos y patologías en los pacientes [30]. El proceso de aprendizaje supervisado para modelar fenómenos clínicos, considera conocimiento médico y datos históricos *a priori* lo que permite encontrar un modelo para la clasificación de nuevos datos (ver Fig. 2.4).

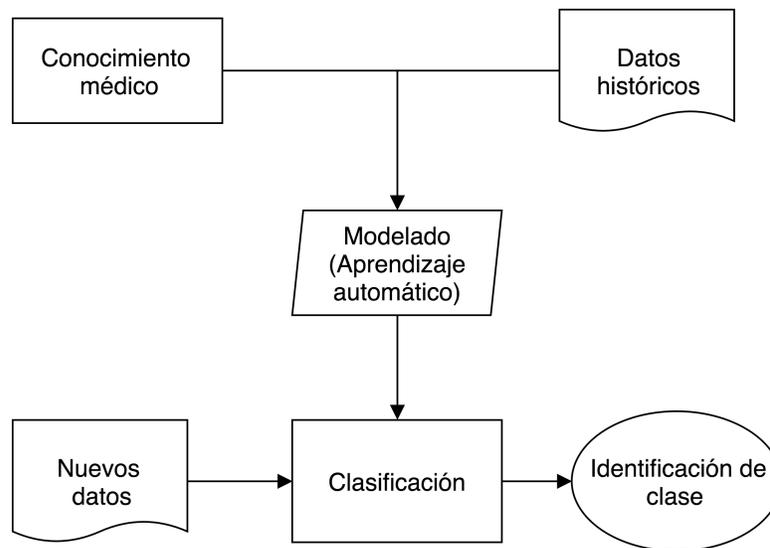


Figura 2.4: Proceso general para el modelado de patologías o eventos adversos.

2.2.1 Técnicas de aprendizaje automático

Los datos clínicos utilizados y generados por los CDSSs sirven para encontrar modelos que pueden representar el comportamiento de fenómenos y eventos adversos (e.g., AHEs). En este sentido, los modelos encontrados se dividen en dos categorías:

- **De caja negra.** Como todas las técnicas de aprendizaje, el objetivo es encontrar un modelo que caracterice el fenómeno o problema de estudio. Sin embargo, en este tipo de técnicas, el modelo obtenido no permite visualizar de manera intuitiva las posibles relaciones entre las propiedades o atributos del problema [26]. Dentro de este tipo de técnicas se encuentran las redes perceptrón multicapa (MLPN, por sus siglas en Inglés) [18], máquinas de vectores de

soporte (SVMs, por sus siglas en Inglés) [39], árboles de decisión [64], entre otras (ver Fig. 2.5).

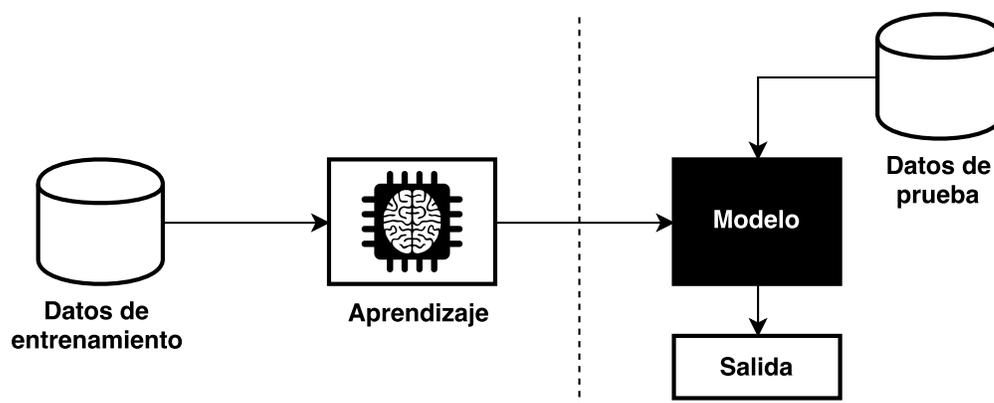


Figura 2.5: Técnicas de caja negra.

En la literatura revisada se han encontrado trabajos para detección temprana de AHEs que hacen uso de diferentes tipos de técnicas de caja negra, las cuales se describen a continuación:

- **Redes neuronales.** Las redes neuronales artificiales (ANNs, por sus siglas en Inglés), son técnicas de aprendizaje automático supervisado que modelan los datos inspirándose en el funcionamiento del cerebro biológico, usando neuronas como unidades de procesamiento. Dichas neuronas se ubican en diferentes capas: entrada, capas ocultas y capa de salida (ver Fig. 2.6) [40].

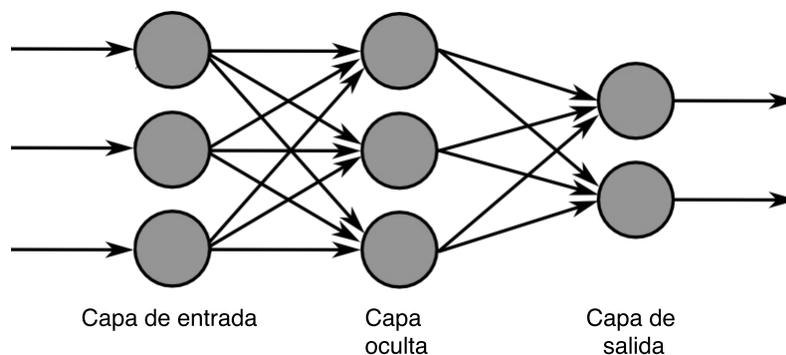


Figura 2.6: Estructura general de una ANN.

- **Máquinas de soporte vectorial.** Las SVMs, son técnicas de aprendizaje supervisado que dividen el espacio de características de los datos usando una frontera o hiperplano de decisión el cual se define maximizando el espacio entre las clases que se modelan (ver Fig. 2.7) [4].

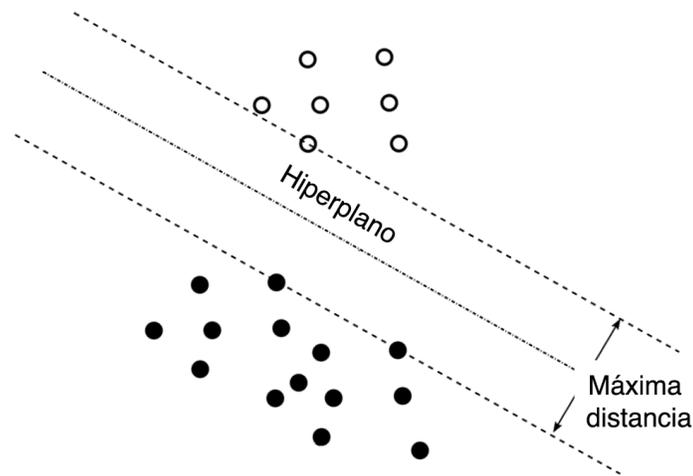


Figura 2.7: Estructura general de una SVM.

- **De caja blanca.** En este tipo de técnicas el modelo encontrado es una expresión matemática que permite inferir la relaciones entre los atributos o propiedades del problema de estudio. Esto significa que dado un dato nuevo (posterior al proceso de aprendizaje o búsqueda del modelo) es posible inferir el proceso para determinar la salida, razón por la cual se conocen como técnicas de caja blanca [26] (ver Fig. 2.8).

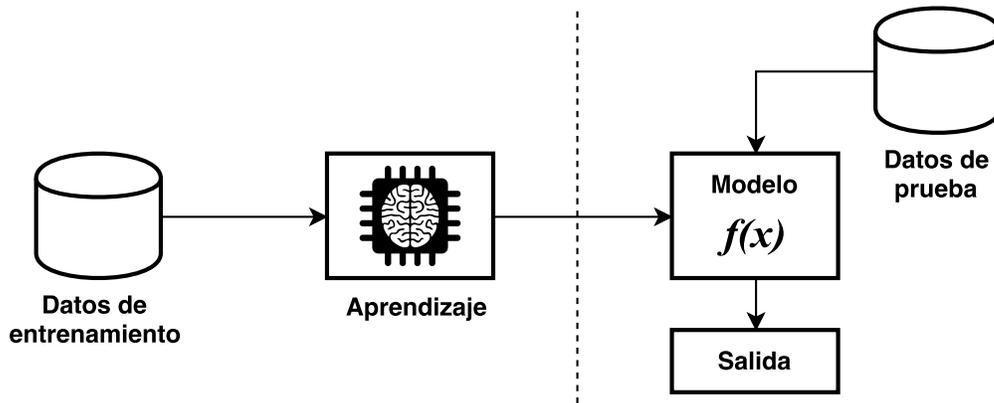


Figura 2.8: Técnicas de caja blanca.

- **Análisis de regresión.** Las técnicas de análisis de regresión se encargan de modelar la relación entre las variables de entrada y la variable de salida. Esta relación se expresa en forma de función que conecta la variable dependiente o respuesta y una o más variables independientes o explicativas. El proceso de regresión genera términos de una función lineal o no lineal que se aproxima a los datos de entrenamiento [13].

En la detección de AHEs se busca encontrar un modelo matemático que pueda integrarse a un flujo continuo de datos, de acuerdo a las categorías descritas, la técnica utilizada para generar una caracterización matemática del fenómeno debe ser de caja blanca. En el presente trabajo de tesis el proceso de aprendizaje trabaja con un análisis de regresión no lineal el cual se traslada a un problema de optimización haciendo uso de una heurística que garantiza encontrar el mejor modelo de AHEs [50, 59]. El proceso de aprendizaje se detalla en la Sección 4.8.2.

2.3 Sistemas de soporte a la decisión clínica

Los sistemas de soporte a la decisión clínica (CDSSs) se definen como sistemas de conocimiento activo que utilizan dos o más datos de pacientes para generar asesoramiento dirigido a un caso en específico [81]. Algunos beneficios potenciales del uso de CDSSs han sido reportados en la literatura

y se dividen en tres categorías [44, 62, 71]:

- **Mejorar la precisión del diagnóstico.** Reduciendo los errores de medicación, los eventos adversos y mejorando el tratamiento asignado.
- **Mejorar la calidad de atención.** Aumentando el tiempo disponible del personal clínico para la atención directa de los pacientes, mejorando la documentación clínica y satisfacción de los pacientes.
- **Mejorar la eficiencia en la prestación de asistencia clínica.** Reduciendo los costos a través de una atención más rápida, disminuyendo la redundancia de pruebas y los eventos adversos.

Los CDSSs basados en conocimiento son los más utilizados, este tipo de sistemas están desarrollados para el soporte al personal clínico en sus labores diarias, asistiendo en tareas que dependen de la manipulación y análisis de datos. En este contexto, el analizar grandes volúmenes de datos en busca de patrones complejos ocultos, que no son perceptibles fácilmente, hace útil el uso de técnicas de aprendizaje automático. Los CDSSs basados en conocimiento se enfocan en un caso, evento o patología en específico e incluye varios usos [16, 60, 65]:

- **Reconocimiento e interpretación de imágenes.** Muchas imágenes médicas pueden en la actualidad interpretarse automáticamente, desde rayos X hasta imágenes anatómicas más complejas. Esto es de gran valor en el análisis de grandes volúmenes de imágenes, por ejemplo, cuando el sistema puede detectar regiones potencialmente anormales para detección de tumores [45]. Evitando o ayudando en el análisis individual por los especialistas.
- **Alertas y recordatorios.** En situaciones en tiempo real, un CDSS conectado a un dispositivo de monitoreo de pacientes como un monitor de signos vitales, un electrocardiógrafo o un oxímetro de pulso, puede advertir de cambios en la condición de un paciente [73].

- **Asistencia diagnóstica.** Cuando el caso de un paciente es complejo, un CDSS puede ayudar en la formulación de diagnósticos probables basados en los datos del paciente y la relación de los patologías y/o eventos almacenados en su base de conocimientos [77].
- **Sistemas de soporte a la prescripción clínica.** Una de las tareas clínicas más comunes es la prescripción de medicamentos, los CDSSs pueden ser de gran ayuda comprobando interacciones de drogas, errores de dosificación y otras contraindicaciones de prescripción como alergias [82].

En el presente trabajo de tesis se busca encontrar un modelo de AHEs que pudiera integrarse en un CDSS, orientado a alertas en situaciones de tiempo real, que se enfoque en la detección temprana de AHEs a través de la simulación de un flujo continuo de presión arterial. Este tipo de sistemas parten de la recolección de variables fisiológicas de pacientes, mediante monitores de signos vitales. Estos datos, al ser recolectados del mundo real suelen presentar inconsistencias, por lo que se comienza con la suposición de que el conjunto de datos brutos no es de calidad suficiente para aplicar directamente una técnica de aprendizaje. Previo a esto, se deben realizar tareas de preprocesamiento con el fin de tratar valores atípicos o reducir el ruido de los datos, normalizar datos en diferentes formatos, estimar observaciones faltantes, entre otras. Esto con el propósito de suministrar datos limpios al proceso de aprendizaje y encontrar un modelo que caracterice adecuadamente el fenómeno. La salida de dicho modelo debe ser interpretada por especialistas clínicos para dar atención oportuna a los pacientes (ver Fig. 2.9).

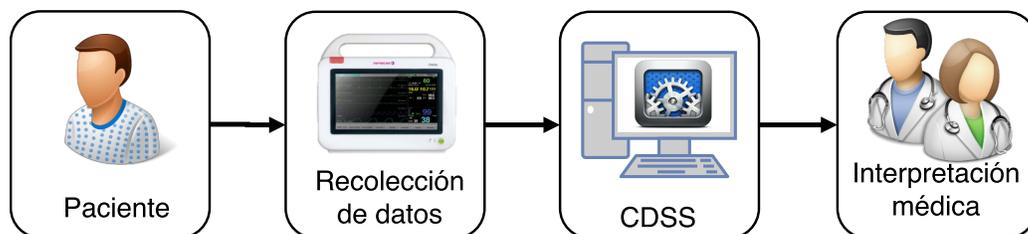


Figura 2.9: Flujo de trabajo utilizando CDSSs.

2.4 Episodios hipotensivos agudos

La presión arterial es una variable fisiológica que se ve directamente afectada por la fuerza de bombeo del corazón, la elasticidad de los vasos y la tensión que provoca la sangre en las paredes de las arterias, las lecturas de esta variable fisiológica se miden en milímetros de mercurio (mmHg) [61]. Esta variable fisiológica varía de acuerdo al ciclo cardíaco de manera periódica semejante a una función sinusoidal [54], donde el valor máximo alcanzado durante el ciclo se conoce como presión arterial sistólica (SBP, por sus siglas en Inglés), el valor mínimo como presión arterial diastólica (DBP, por sus siglas en Inglés), y en función de estos dos valores se calcula la presión arterial media (MAP, por sus siglas en Inglés) de acuerdo a la siguiente expresión [85]:

$$MAP = \frac{SBP + 2 \times DBP}{3} \quad (2.1)$$

Típicamente, la MAP se utiliza como parámetro básico para la detección de AHEs, ya que si la SBP se encuentra en sus valores normales aunque la DBP se encuentra fuera de su umbral de normalidad (o viceversa), al ser calculada en función de ambos valores, la MAP permite obtener un valor que capture cualquier comportamiento fuera de lo normal en ambas presiones [33, 58].

En el contexto de la presión arterial un valor alto, fuera de un umbral de normalidad, es conocido como hipertensión, por el contrario un valor bajo es conocido como hipotensión. En el primer caso, de acuerdo al Instituto Nacional para la Salud de Reino Unido [29], se tienen diferentes grados de hipertensión los cuales se muestran en la Tabla 2.2.

Tabla 2.1: Grados de hipertensión.

Grado	SBP	DBP	MAP
1	140 mmHg	90 mmHg	107 mmHg
2	160 mmHg	100 mmHg	120 mmHg
Severa	180 mmHg	110 mmHg	133 mmHg

Posterior a estos valores se habla de crisis hipertensivas, los cuales son valores extremos de presión arterial alta que pueden presentarse en un paciente (ver Tabla 2.2) con valores de MAP de hasta 153 mmHg. Los umbrales para hipotensión se muestran en la Tabla 2.3 [55].

Tabla 2.2: Crisis hipertensivas.

Fuente	SBP	DBP	MAP
Cerezo <i>et al.</i> 2013 [12]	210 mmHg	120 mmHg	150 mmHg
Rubio <i>et al.</i> 2011 [67]	200 mmHg	130 mmHg	153 mmHg

Tabla 2.3: Umbrales de hipotensión.

SBP	DBP	MAP
70 mmHg	40 mmHg	50 mmHg
90 mmHg	60 mmHg	70 mmHg

Los episodios hipotensivos agudos (AHEs) son episodios de hipotensión recurrentes en las ICUs, en los que en un intervalo de observaciones de MAP su valor decae debajo de un umbral de normalidad (ver Fig. 2.10). La ocurrencia de los AHEs tiene diversos efectos en la salud del paciente, ya que si la presión arterial se mantiene baja por un largo periodo de tiempo en los pacientes en cuidados intensivos, incrementa significativamente la tasa de mortalidad debido a que la sangre que fluye por el torrente sanguíneo es menor, provocando malfuncionamiento de órganos vitales como el cerebro, corazón y riñones, esto por la falta de oxígeno y nutrientes transportados por la sangre [27, 41, 58]. Además, también es precursor de un estado clínico severo llamado *shock*, el cual es una de las causas más comunes de muerte en pacientes críticos [2], por lo que la detección temprana de un AHE favorece en la reducción de la tasa de mortalidad en pacientes en cuidados intensivos.

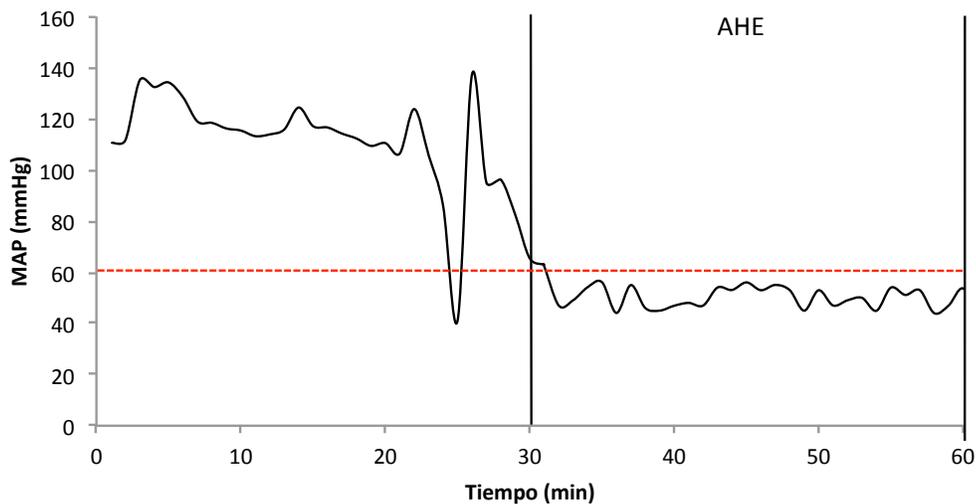


Figura 2.10: Comportamiento de la presión arterial media en un AHE.

Comúnmente un AHE se define en términos de los siguientes parámetros [19, 41]:

- *Duración de un AHE*, generalmente dado en minutos, en donde las observaciones de MAP se encuentran bajas.
- *Umbral* o intervalo que determina si una observación de presión arterial es categorizada como baja.
- *Porcentaje de observaciones* de baja presión durante un tiempo dado (duración).

No existe una definición estandarizada para los AHEs, los valores asignados a los parámetros difiere en el ámbito médico, la duración de los episodios que se utiliza en la mayoría de los trabajos de detección temprana de AHEs es de 30 minutos. Sin embargo, en el caso del umbral de presión arterial se han utilizado diferentes valores para la definición de la hipotensión, por ejemplo Tanguay *et al.* en [74] concluyen que el 70% de los episodios de hipotensión tienen incidencia cuando el valor de la MAP se encuentra por debajo de 70 mmHg, por otro lado Langley *et al.* definen la hipotensión

con valores por debajo de 65 mmHg [51] y de igual manera Moody *et al.* en [58] usan el valor de 60 mmHg para el umbral de presión arterial. En la Tabla 2.4 se muestra un resumen de las diferentes definiciones de AHEs encontradas en la literatura.

Tabla 2.4: Definiciones de AHEs

Trabajo/Autor(es)	Umbral	Porcentaje
G. Moody <i>et al.</i> [58]	< 60 mmHg	90 %
P. Langley <i>et al.</i> [51]	< 65 mmHg	70 %
R. Donald <i>et al.</i> [23]	< 70 mmHg	-

La definición de AHEs, establecida por Moody *et al.* [58], para el décimo concurso de computación en cardiología organizado por PhysioNet en 2009, define la ocurrencia de un AHE cuando el 90 % de las observaciones de MAP durante 30 minutos se encuentran por debajo de 60 mmHg. Esta definición es la más utilizada en trabajos relacionados recientes [42] y es la que se utiliza en el presente trabajo (ver Fig. 2.11).

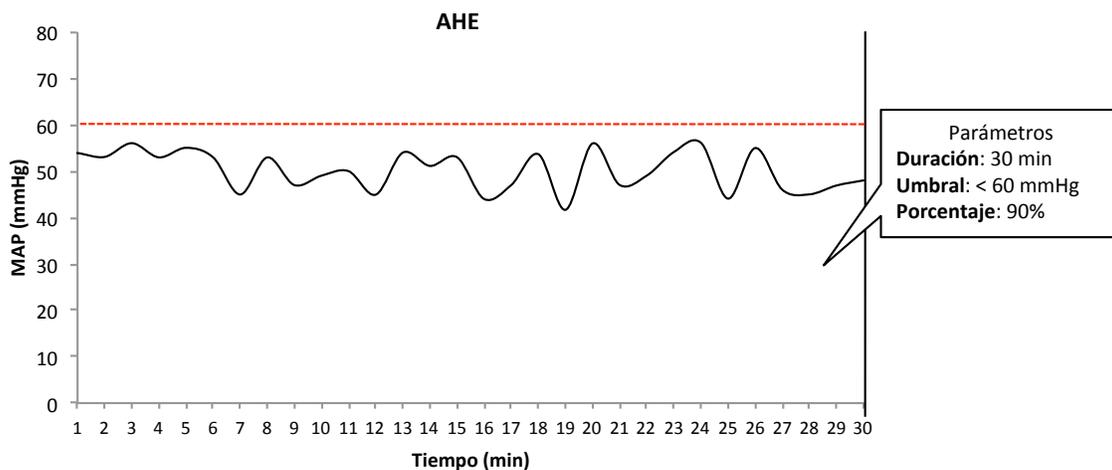


Figura 2.11: Definición de AHE utilizada en el presente trabajo.

2.5 Resumen

En este capítulo se han presentado las bases conceptuales en el que se desarrolla la investigación. Se ha detallado la representación y disponibilidad de los datos clínicos en bases de datos especializadas para su uso en técnicas computacionales del área de aprendizaje automático. De igual manera, se han descrito dichas técnicas las cuales hacen una caracterización o modelado de fenómenos, como patologías y eventos adversos a partir de datos históricos, los cuales se integran en sistemas de soporte a la decisión clínica (CDSSs) que ayudan a mejorar diferentes tareas de los especialistas clínicos para el diagnóstico y tratamiento en pacientes.

3

Estado del arte

En este capítulo se presenta la revisión de los trabajos encontrados en el estado del arte que abordan la detección temprana de episodios hipotensivos agudos por medio de técnicas de aprendizaje automático. Se describen los enfoques utilizados y los tipos segmentación de datos para la detección de estos episodios.

3.1 Enfoques para detección temprana de AHEs

Dentro de esta sección se describen los enfoques para detección temprana de episodios hipotensivos agudos (AHEs, por sus siglas en Inglés) utilizados en los trabajos relacionados, para ello es necesario definir los siguientes términos:

- **Ventana de observación (O):** Es el intervalo de observaciones que se utilizan como entrada para los modelos encontrados, los cuales identifican *a priori* la ocurrencia de un AHE.
- **Ventana de predicción (P):** Es el intervalo de tiempo en el que se detecta un AHE que

ocurre posterior a O , lo que permite la detección temprana del episodio.

- **Ventana de antelación (G):** Es un intervalo de tiempo utilizado en algunos trabajos, que se ubica entre lo observado O y los valores de presión arterial media (MAP, por sus siglas en Inglés) predichos P . Este intervalo anticipa la ocurrencia de un AHE en función de su tamaño.

Los trabajos relacionados plantean diferentes segmentaciones de los datos para la detección temprana de AHEs, todos coinciden en utilizar la ventana de observación O mediante la cual se encuentran modelos para la detección de estos episodios en la ventana de predicción P (ver Fig. 3.1). Sin embargo, algunos añaden una antelación G previa al episodio hipotensivo, que permite detectar de manera más temprana posibles AHEs (ver Fig. 3.2).

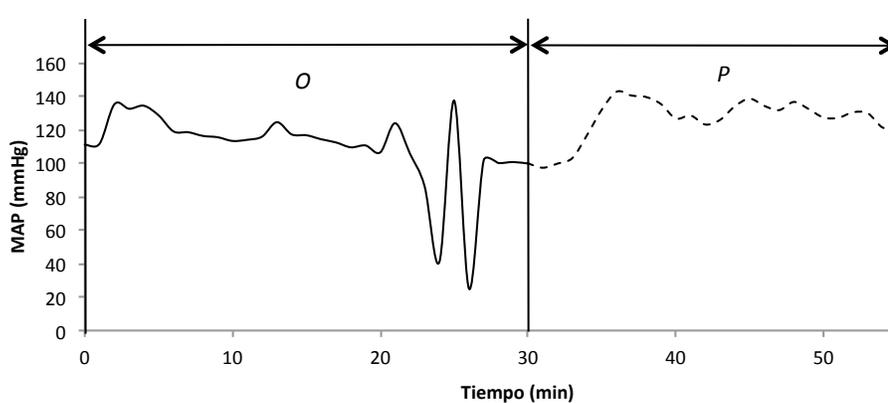


Figura 3.1: Segmentación de datos sin G .

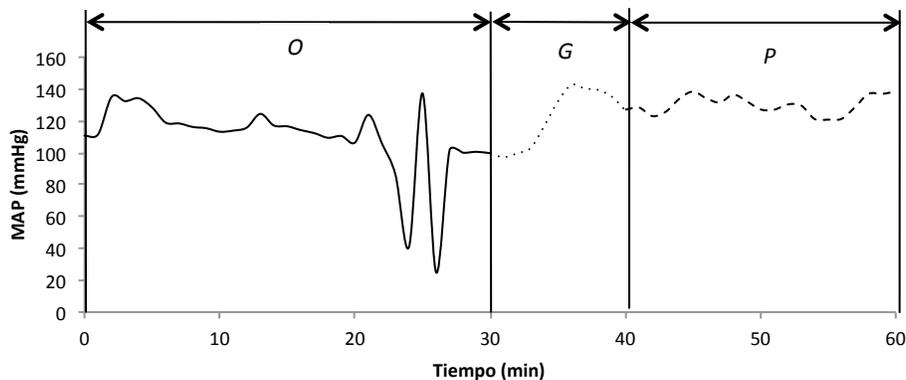


Figura 3.2: Segmentación de datos considerando G .

A partir de las segmentaciones utilizadas, un enfoque para detección temprana de AHEs consiste en extrapolar las observaciones en O , generar los valores de P y evaluar si el comportamiento de estos valores predichos corresponden a un AHE (ver Fig. 3.3). Por otro lado, en los trabajos que consideran la antelación G , dicha extrapolación consiste en generar los valores de ambas ventanas (G y P) para de igual manera corroborar la existencia de un AHE en P considerando el intervalo de antelación como se muestra en la Fig. 3.4.

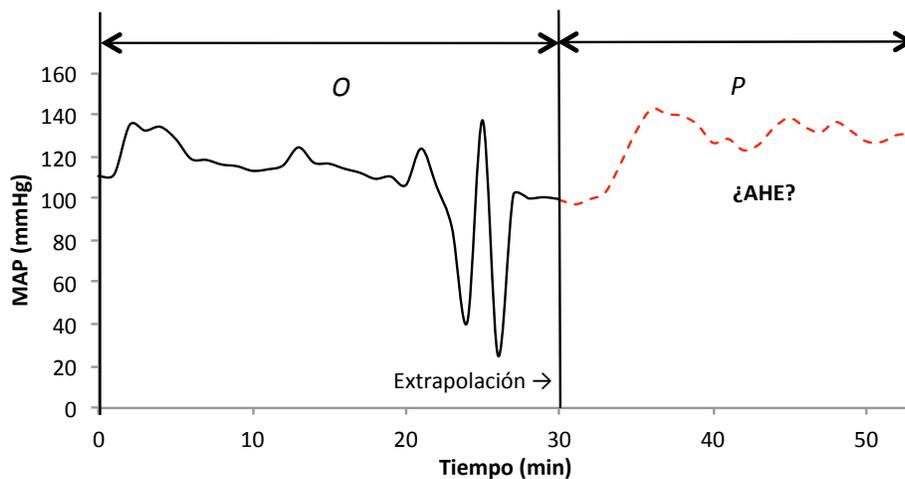


Figura 3.3: Extrapolación de O sin considerar la ventana G .

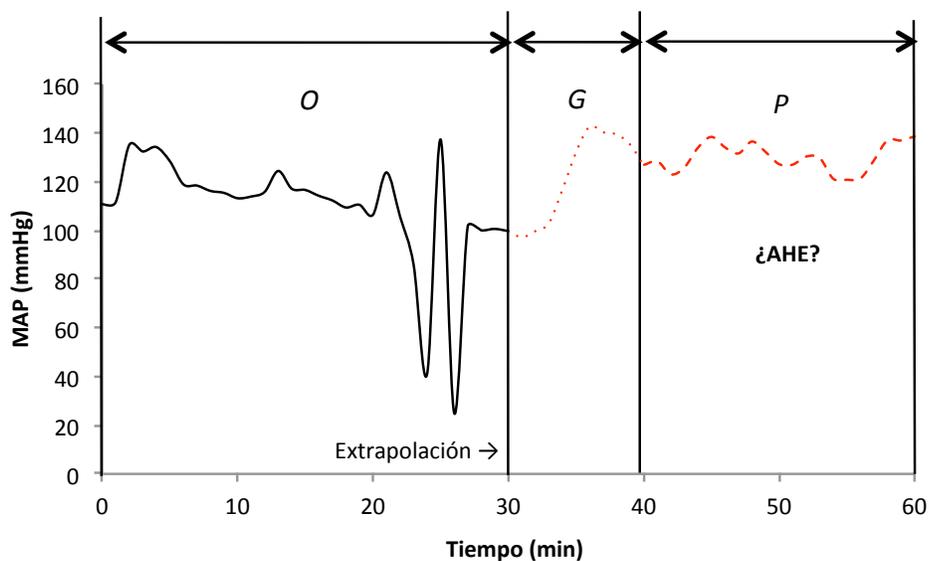


Figura 3.4: Extrapolación de O considerando la ventana G .

Un segundo enfoque consiste en caracterizar el comportamiento de O previo a la ocurrencia de los episodios y encontrar un modelo el cual, al evaluar nuevas observaciones, estime si existirá un AHE en un siguiente intervalo P (ver Fig. 3.5). De igual manera, algunos trabajos consideran una ventana de antelación G con el fin de detectar de manera más temprana posibles AHEs modelando el comportamiento de la MAP con mayor anticipación al episodio (ver Fig. 3.6).

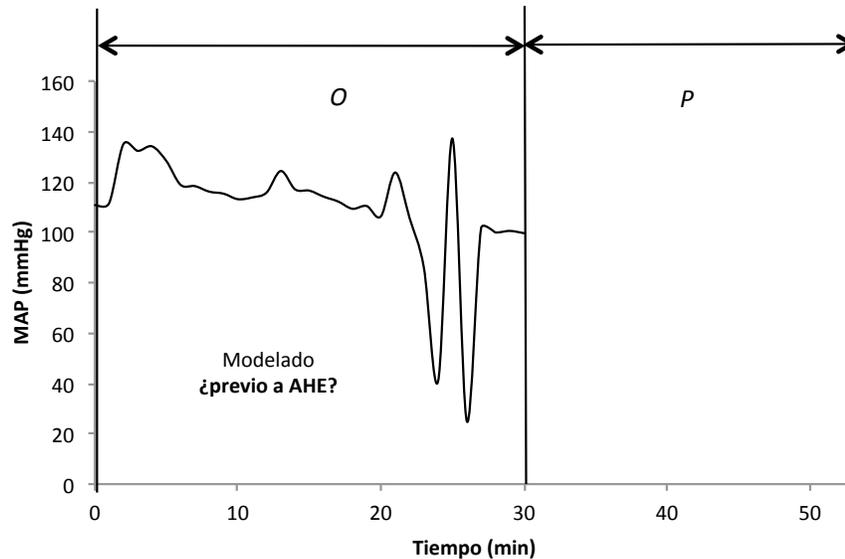


Figura 3.5: Modelado de O sin considerar la ventana G .

De acuerdo a lo explicado, en las siguientes secciones se describen los trabajos encontrados en el estado del arte según el tipo de segmentación utilizada: sin considerar la antelación G y los trabajos que sí la consideran.

3.2 Detección temprana de AHEs sin ventana de antelación

Con este enfoque, sin considerar ventana de antelación, Rocha *et al.* [66] proponen una metodología de predicción de AHEs, basada en una estructura de redes neuronales de regresión generalizada (GRNN, por sus siglas en Inglés) para extrapolar ventanas de observación a partir de

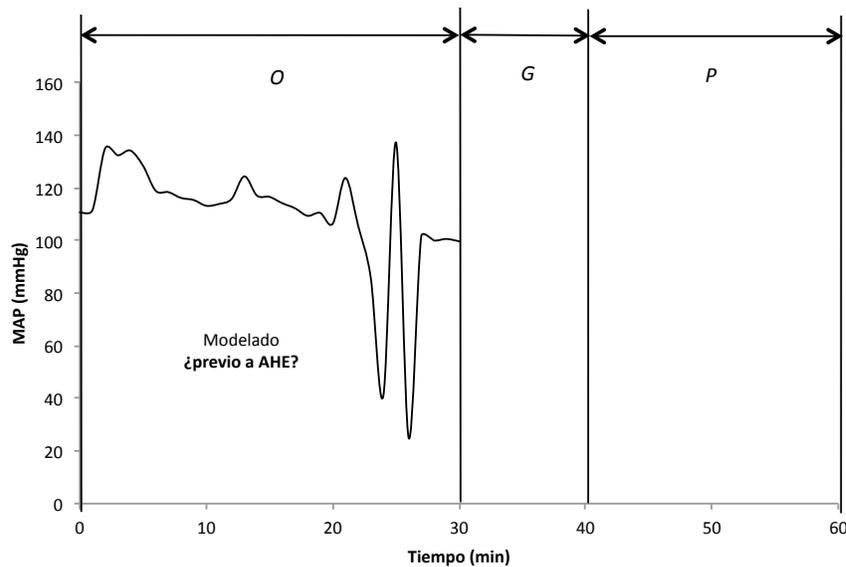


Figura 3.6: Modelado de O considerando la ventana G .

modelos de series de tiempo en los datos de entrenamiento. Los datos utilizados en este trabajo son los correspondientes a un concurso organizado por PhysioNet en 2009 el cual cuenta con 60 series de tiempo de MAP para entrenamiento y 50 series de tiempo para prueba [36, 58]. Como tareas de preprocesamiento se realiza una estimación de valores faltantes aplicando interpolación lineal y un tratamiento de valores atípicos aplicando un filtro paso bajo el cual tiene como objetivo reducir el ruido en la serie [31]. El proceso de aprendizaje utilizado encuentra múltiples modelos, que representan plantillas de MAP, las cuales se utilizan para generar la ventana de predicción, de manera que al recibir una serie de prueba se realiza un análisis de correlación, para detectar la similitud de las características de dicha serie de tiempo con los modelos encontrados en la etapa de entrenamiento. De este análisis, se seleccionan los k modelos más similares y son utilizados para realizar la predicción de la MAP calculando el promedio ponderado de estos. El modelado realizado no considera una caracterización matemática del fenómeno.

La evaluación experimental del trabajo se divide en dos partes, en la primera parte se utiliza el conjunto de datos de prueba en el contexto del concurso, conformado por 50 series, a las cuales se les aplica la metodología explicada y se calculan valores de sensibilidad (SE) del 94.74%, especificidad

(SP) del 93.55% y exactitud (ACC) del 94%. En la segunda parte de la evaluación experimental, se seleccionan 311 series de MAP de la base de datos MIMIC II, obteniendo una SE de 82.8% y una SP de 78.4%. Debido a que la cantidad de datos para modelar las series de tiempo se limita a un conjunto de datos reducido, que consta de 60 series de tiempo de MAP, al validar considerando 50 series de tiempo se obtienen resultados adecuados. Sin embargo, en la segunda parte de la experimentación el rendimiento del modelo se ve reducido debido a que se utilizan las mismas plantillas generadas con las 60 series, lo que sugiere que el modelado es poco generalizable y no representa el fenómeno adecuadamente. Además, la estimación de valores faltantes considera una regresión lineal para sustituir las observaciones no encontradas sin tomar en cuenta la tendencia de la serie, lo que genera series de tiempo que en dichos segmentos no representan adecuadamente el comportamiento de la variable fisiológica.

De igual manera, haciendo uso de redes neuronales, en 2013 Zhou *et al.* [86] desarrollan un modelo predictivo de AHEs, haciendo una modificación a la estructura de definición de una red neuronal de retro-propagación (BPNN, por sus siglas en Inglés) con lo que las funciones base de las capas ocultas son establecidas con polinomios ortogonales de Chebyshev en aras de reducir el costo computacional que otorgan este tipo de redes neuronales en su entrenamiento [83], sin embargo tampoco se considera un modelo matemático del fenómeno. Su enfoque consiste en modelar el comportamiento previo a los AHEs a partir de los datos de entrenamiento, los cuales al igual que en el trabajo anterior, corresponden al concurso de PhysioNet [58]. Donde se encuentran 60 series de entrenamiento y 50 series para prueba, además el preprocesamiento incluye las mismas técnicas, interpolación lineal para estimar segmentos faltantes y filtro de paso bajo para la reducción del ruido presente en las series. Sin embargo, en este caso se considera el uso de la MAP y la presión arterial diastólica (DBP, por sus siglas en Inglés), también se considera un proceso de extracción de características de las series de tiempo, las cuales se conforman de tres valores de media en diferentes intervalos de la ventana de observación de las series y la media de una ventana de predicción obtenida por interpolación lineal de la MAP observada, creando vectores de características de cuatro dimensiones por cada serie que

sirven como entrada al proceso de entrenamiento.

La experimentación en este trabajo consistió en codificar el conjunto de prueba de la misma manera que el conjunto de entrenamiento, con cuatro características. Al evaluar dicho conjunto, la red neuronal Chebyshev obtiene una SE de 100%, una SP de 88.46% y una ACC de 92.5%, la validación del modelo encontrado en este trabajo se encuentra limitado a 50 series, además de utilizar un método de caja negra y sin considerar la integración en sistemas en entornos reales con flujo continuo de datos.

Por su lado, Jiang *et al.* [42] en el 2016 desarrollan una metodología para predicción de AHEs, haciendo una descomposición de la serie de tiempo de MAP, por medio de la técnica descomposición de modo empírico (EMD, por sus siglas en Inglés). Los componentes obtenidos de este proceso, son transformados para extraer características que forman vectores de cinco dimensiones, para el entrenamiento de un clasificador de multiprogramación genética que genera nueve modelos, los cuales se combinan para realizar una votación y entregar el valor de la etiqueta de salida. Dicho modelado consiste en caracterizar, sin considerar un modelo matemático, el comportamiento previo a la ocurrencia de un AHE. La evaluación experimental de su enfoque se realizó en dos partes, la primera utilizando los datos del concurso de PhysioNet [70] que consta de 110 series y la segunda con 2,866 segmentos de series de la base de datos especializada MIMIC II. Estos conjuntos de datos no son preprocesados y sólo descartan las series que contengan segmentos faltantes, lo que reduce la cantidad de datos disponibles para el proceso de aprendizaje y la validación del modelo. En la primera parte de la experimentación obtienen un 92% de SE, un 91.66% de SP y un 91.89% de ACC, en la segunda parte el rendimiento disminuye a un 84.4% de SE, un 76.06% de SP y un 82.41% de ACC. En este trabajo, además de no considerar un modelado matemático ni un flujo continuo de datos, descartan tareas de preprocesamiento de datos lo que impacta en el rendimiento del clasificador.

3.3 Detección temprana de AHEs con ventana de antelación

Bajo este enfoque de detección temprana, considerando una ventana de antelación G , Abbasinia *et al.* [1] proponen una metodología para detección temprana de AHEs que parte de la selección aleatoria de 180 pacientes de la base de datos MIMIC II. De estos pacientes, se toman seis variables fisiológicas, las cuales son el ritmo cardíaco (HR), presión arterial sistólica (SBP), saturación de oxígeno en la sangre (SpO₂), frecuencia respiratoria (RR), DBP y MAP. A partir de estas series, se aplica interpolación lineal para segmentos faltantes, sin embargo los valores atípicos no se consideran en el preprocesamiento. Posteriormente, se extraen características estadísticas como la media, mediana, varianza y la oblicuidad, además de características resultantes de una transformación *wavelet* de las series. Con todas las características extraídas, se realiza un proceso de selección de características basado en la correlación de las mismas, generando vectores para el entrenamiento de una red neuronal difusa (FNN, por sus siglas en Inglés). El modelo encontrado, el cual tampoco es una caracterización matemática, representa el comportamiento de las características seleccionadas previo a los AHEs. Al validar el modelo encontrado, se obtienen valores de 100% de SE, 92.59% de SP y 96.3% de ACC, con valores de O igual a 30 minutos y G igual a 90 minutos.

Posteriormente, en 2014, Deroncourt [19, 20] desarrolla un marco de trabajo enfocado al análisis predictivo de variables fisiológicas como el HR, RR y MAP. Sin estar dirigido a la detección de AHEs, el marco de trabajo fue validado con el caso específico de la detección temprana de estos episodios. El problema de la detección temprana de AHEs, es abordado a través de la evaluación de una ventana de observación, a partir de la cual, por medio de una transformación *wavelet* se extraen características de la serie y mediante un proceso Gaussiano se seleccionan las mejores para el proceso de entrenamiento [21]. Dicho entrenamiento consiste en un clasificador de regresión logística, el cual genera un modelo matemático de los datos y da como salida el valor de una variable independiente

(y) al evaluar un vector de características n -dimensional como un conjunto de variables dependientes (x_1, x_2, \dots, x_n) . Para entrenar y validar el enfoque algorítmico, se utilizan 5,000 segmentos de series de tiempo sin especificar la cantidad de datos para entrenamiento y prueba. La métrica de validación utilizada es el área bajo la curva ROC (AUC, por sus siglas en Inglés) la cual toma un valor de 0.94, con un valor de O igual a 60 minutos y de G igual a 10 minutos. Como desventaja en este trabajo, se encuentra que la validación no considera un entorno de flujo continuo de datos y la ausencia de preprocesamiento de datos.

Finalmente, Bhattacharya *et al.* [5] en 2014 proponen un nuevo método de clasificación de doble frontera para la identificación de pacientes con riesgo de AHEs, con base en el comportamiento de la MAP en la ventana de observación. El enfoque de la técnica de aprendizaje sigue una idea similar a las máquinas de soporte vectorial (SVM, por sus siglas en Inglés) definiendo fronteras entre clases. En el caso de detección temprana de AHEs, se definen dos fronteras obteniendo un espacio de características con tres regiones, de estas regiones se obtienen las clases A (riesgo de AHE) y NA (sin riesgo de AHE), además de una tercera región de incertidumbre donde los patrones colocados en esta región se clasifican en una de las dos clases de acuerdo a la distancia de sus vecinos ya clasificados, esta técnica es de caja negra, por lo que no ofrece una caracterización matemática de los AHEs. Sin embargo, para la validación del trabajo ya consideran dos tipos de escenarios: fuera de línea y en línea siendo el único trabajo relacionado que incluye este tipo de validación.

Los datos para la validación experimental consisten en 1,700 segmentos de series de tiempo de MAP en la base de datos MIMIC II, de los cuales 600 contienen AHEs y 1,100 no los contienen. En la experimentación fuera de línea obtienen 94% de ACC, 94% de SE y 95% SP, para el caso en línea se menciona que el 46% de las pruebas son mayores a 90% en términos de ACC, en el 92% la SP es mayor a 90% y para el caso de la SE sólo el 11% de las pruebas arrojan un valor mayor a 90% lo que indica que pese a considerar un flujo continuo de datos, el modelo no se acopla a tal escenario.

3.4 Comparativa de trabajos relacionados

De acuerdo a lo observado en los trabajos, el modelado matemático del fenómeno y la integración en entornos de flujo continuo de datos ha sido poco abordado. En la Tabla 3.1 se presentan diferentes comparativas de los trabajos relacionados estudiados. Primero, en cuanto al preprocesamiento de datos se encuentran algunas posibles mejoras, ya que pocos consideran el tratamiento de valores atípicos y los trabajos que los consideran dejan de lado criterios clínicos relacionados a los umbrales de la variable fisiológica. Finalmente, la estimación de segmentos faltantes se realiza a través de modelos lineales que generan segmentos poco realistas en comparativa al resto de la serie.

Tabla 3.1: Tareas de preprocesamiento realizadas en los trabajos relacionados.

Autores	Valores atípicos	Segmentos faltantes
Rocha <i>et al.</i> 2011 [66]	Filtro paso bajo	Interpolación lineal
Zhou <i>et al.</i> 2013 [86]	Filtro paso bajo	Interpolación lineal
Jiang <i>et al.</i> 2016 [42]	-	-
Abbasinia <i>et al.</i> 2016 [1]	-	Interpolación lineal

En cuanto al modelado, se encuentra que el análisis de la ventana de observación se realiza bajo dos enfoques, la primera extrapolando la serie de tiempo para detectar un posible AHE en la ventana generada P y la otra es modelando el comportamiento de O para caracterizar el comportamiento previo a un AHE. En la Tabla 3.3 se muestra una comparativa de los trabajos relacionados donde se indica el enfoque seguido para predicción de AHEs, las variables fisiológicas utilizadas y el tamaño de la antelación G en caso de ser considerada.

Como resultado de la evaluación experimental de los trabajos relacionados, usan métricas de clasificación que representan el rendimiento del modelo encontrado al ser validado con datos de prueba. Como se aprecia en la Tabla 3.2, todos los trabajos obtienen métricas altas debido que en su mayoría utilizan conjuntos de datos reducidos, tanto para el modelado como para la validación y no

consideran flujo continuo de datos. En el caso de Abbasinia *et al.* se observa un mejor rendimiento en comparación a los otros de los trabajos, lo cual se debe a que su trabajo considera múltiples variables fisiológicas que no se consideran en el resto.

Tabla 3.2: Métricas de clasificación obtenidas en trabajos relacionados.

Autores	SE	SP	ACC	AUC
Rocha <i>et al.</i> 2011 [66]	94.74 %	93.55 %	94 %	-
Zhou <i>et al.</i> 2013 [86]	100 %	88.46 %	92.5 %	-
Jiang <i>et al.</i> 2016 [42]	92 %	91.66 %	91.89 %	-
Abbasinia <i>et al.</i> 2016 [1]	100 %	92.59 %	96.3 %	-
Dernoncourt 2014 [19]	-	-	-	0.94
Bhattacharya <i>et al.</i> 2014 [5]	94 %	95 %	94 %	-

Tabla 3.3: Comparativa de enfoques seguidos en trabajos relacionados para detección de AHEs.

Autores	Variables fisiológicas	Segmentación Valor de G	Enfoque utilizado a partir de O Modelado
Rocha <i>et al.</i> 2011 [66]	MAP	N/A	✓
Zhou <i>et al.</i> 2013 [86]	MAP, DBP	N/A	N/A
Jiang <i>et al.</i> 2016 [42]	MAP	N/A	N/A
Abbasinia <i>et al.</i> 2016 [1]	MAP, DBP, SBP, HR, RESP, SPO2	60,90,120 min	N/A
Dernoncourt 2014 [19]	MAP	10, 20, 30, 60, 20, 180 min	✓
Bhattacharya <i>et al.</i> 2014 [5]	MAP	1 - 180 min	N/A

3.5 Resumen

En el capítulo presentado se hizo una revisión de los trabajos de investigación enfocados en detección temprana de AHEs. Las propuestas encontradas utilizan dos tipos de segmentación de los datos, coincidiendo en el uso de una ventana de observación a partir de la cual se modela el comportamiento previo de los AHEs o se utilizan técnicas de extrapolación para, de acuerdo a criterios que definen estos episodios, detectar de manera temprana un AHE en una ventana de predicción. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos no consideran realizar un modelado matemático del problema ni una validación en un entorno realista considerando un flujo continuo de datos. De acuerdo a esto, en el presente trabajo de tesis se plantea encontrar un modelo matemático el cual sea evaluado considerando un flujo continuo de observaciones de MAP.

4

Desarrollo de la propuesta

En este capítulo se describen las fases del desarrollo de la propuesta de solución al problema planteado. Específicamente, se detalla la fase de desarrollo fuera de línea, donde se encuentra un modelo del fenómeno haciendo uso de una técnica de aprendizaje automático a partir de datos provenientes de una base de datos especializada los cuales son preprocesados y almacenados en una estructura relacional.

4.1 Descripción general de la propuesta

De acuerdo a la metodología de investigación establecida (ver Fig. 1.1), para obtener el modelo explicativo de AHEs se requiere de datos especializados y una técnica de aprendizaje automático para, en una etapa fuera de línea, encontrar una caracterización matemática del fenómeno. Debido a esto, se ha definido una metodología de solución para encontrar dicho modelo utilizando la base de datos MIMIC II, de donde se obtienen series de tiempo de presión arterial media (MAP, por sus siglas en Inglés). Posteriormente, se realizan tareas de preprocesamiento con el fin de tratar

valores atípicos y estimar observaciones faltantes para obtener un conjunto de datos adecuado para el proceso de aprendizaje. Finalmente, se obtiene el modelo explicativo de AHEs a partir de una técnica de aprendizaje automático lo cual implica realizar una codificación del problema a abordar (ver Fig. 4.1).

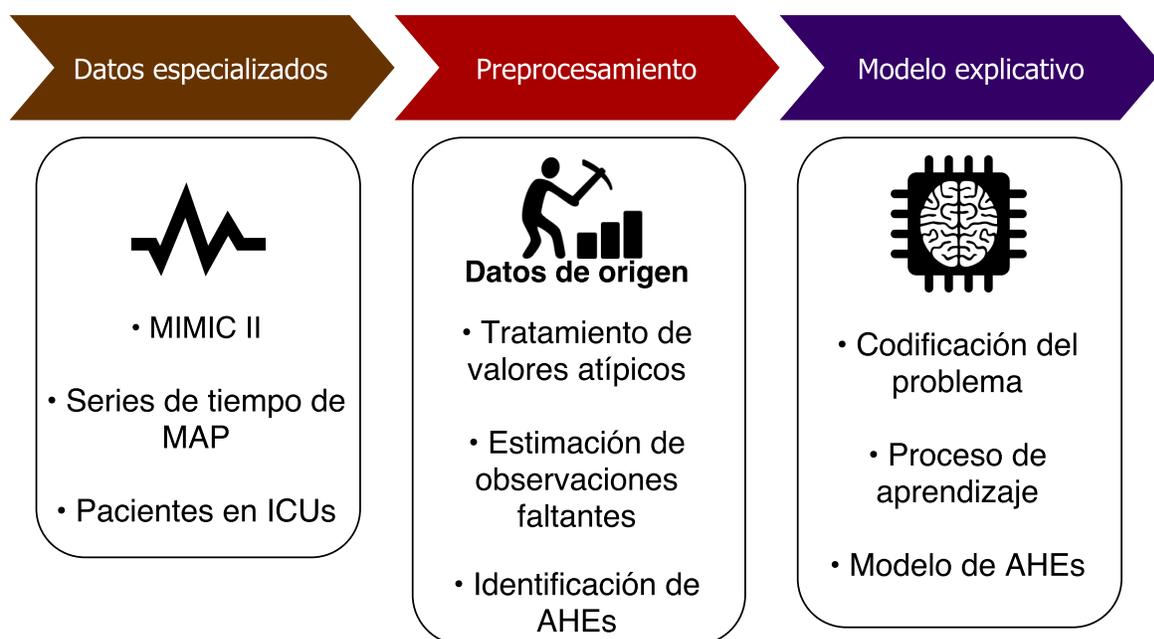


Figura 4.1: Metodología de solución para obtener modelo explicativo de AHEs.

En las siguientes subsecciones se detalla esta metodología de solución para encontrar el modelo de AHEs, el cual se evalúa en la siguiente etapa del desarrollo.

4.2 Definición del conjunto de datos

De las bases de datos mencionadas en la Subsección 2.1.2 se ha seleccionado MIMIC II [69] debido a que contiene una muestra de datos estadísticamente significativa para el desarrollo de la metodología propuesta. Esta es una base de datos abierta que contiene información de pacientes observados durante su permanencia en unidades de cuidados intensivos (ICUs, por sus siglas en Inglés). Cada paciente tiene asociada información general que permite trazar su ingreso y estancia en

dicha ICU. Adicionalmente se cuenta con datos fisiológicos asociados al paciente recabados a través de procesos de observación y monitoreo continuo. Para fines ilustrativos, en la Fig. 4.2 se muestra una aproximación al modelo lógico de datos implícito en MIMIC II.

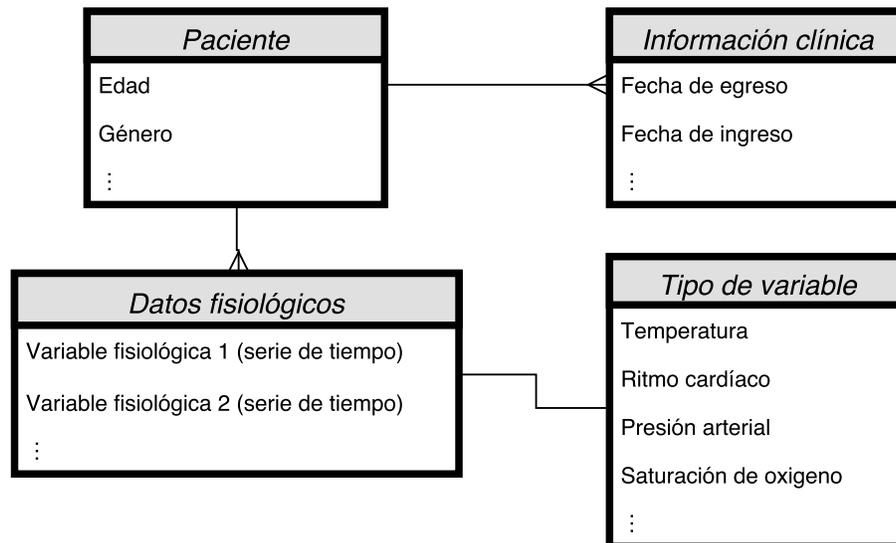


Figura 4.2: Modelo lógico de MIMIC II.

Los datos fisiológicos contienen los valores de variables como temperatura, ritmo cardíaco, presión arterial de pacientes indizadas en el tiempo. Un ejemplo de la estructura de estos datos se muestra en la Tabla 4.1.

Para este trabajo sólo se consideraron los datos de pacientes en edades entre los 25 y 60 años ya que se ha comprobado que fuera de este rango de edades los signos vitales presentan diferentes umbrales de normalidad [14]. Dado que la variable de interés para efectos de este trabajo es MAP, fue aplicado un filtrado adicional por tipo de variable. Esto permitió obtener un total 2,163,994 registros con valores de MAP indizados en el tiempo. Finalmente, estos registros fueron agrupados por número de serie permitiendo obtener un total de 886 series distintas. Estas series requirieron tareas de preprocesamiento con el fin de asegurar la calidad de los datos relativa a ausencia de valores nulos o faltantes y ausencia o reducción de valores atípicos. En la siguiente subsección se presentan detalles importantes de preprocesamiento para hacer frente a estos dos aspectos.

Tabla 4.1: Estructura de los datos recabados en MIMIC II.

Tipo Variable	Serie	Valor	Tiempo
MAP	3	96	1
MAP	3	88	2
MAP	3	72	3
MAP	3	⋮	⋮
MAP	3	116	100
TEMPERATURA	4	30	1
TEMPERATURA	4	35	2
TEMPERATURA	4	29	3
TEMPERATURA	4	⋮	⋮
TEMPERATURA	4	29	130
MAP	7	66	1
MAP	7	75	2
MAP	7	117	3

4.3 Preprocesamiento de series de tiempo

La cantidad de observaciones de MAP o duración de las series de tiempo (dada en minutos) es variable, dentro de MIMIC existen series de corta duración, incluso con todas las observaciones en cero y series con cerca de 20,000 minutos de observaciones. Inicialmente, se han descartado las series de tiempo que solo contienen observaciones iguales a cero, de igual manera las series con duración igual o menor a 30 minutos han sido excluidas ya que de acuerdo a la definición de episodios hipotensivos agudos (AHEs, por sus siglas en Inglés) utilizada para este trabajo (ver Sección 2.4) estas series no son de utilidad.

La Tabla 4.2 muestra un resumen estadístico de la duración de las series de tiempo del conjunto de datos, una vez seleccionadas las series con una duración válida (mayor a 30 minutos), se obtienen un total de 672 series de tiempo.

Tabla 4.2: Duración de las series de tiempo.

Duración	Máxima	Mínima	Mediana	Media
<i>Minutos</i>	19,977	31	1,717	2,795

4.4 Tratamiento de valores atípicos

Los valores atípicos son observaciones que son inconsistentes con el resto de las observaciones [3], en este caso los valores atípicos son aquellas observaciones de MAP en las series de tiempo, que tienen valores irreales para un paciente que pueden observarse debido a fallas técnicas en equipos de monitoreo [84]. De acuerdo a esto, se han establecido límites de tolerancia para tales valores de manera que las observaciones con un valor fuera de tales límites es considerada un valor atípico.

De acuerdo a los valores de hipertensión definidos en la Sección 2.4, la MAP puede tomar valores críticos alrededor de 150 mmHg y debido a que el trabajo se enfoca en hipotensión, se ha utilizado el valor de 160 mmHg como límite para eliminar valores atípicos altos. En el caso de valores bajos se ha encontrado que una crisis hipotensiva puede definirse al tener una baja de al menos 20 mmHg de la presión arterial media en sus valores normales, un valor menor a 35 mmHg puede indicar que el paciente ha entrado en estado de coma o ha fallecido [86], debido a que el trabajo se enfoca en hipotensión y estos valores pueden ser más bajos aún, se ha optado por establecer el límite inferior en cero, es decir valores iguales o menores a cero son considerados valores atípicos (ver Fig. 4.3). Todos los valores fuera de estos umbrales se han establecido como observaciones faltantes, las cuales se estiman en las siguientes tareas de preprocesamiento.

4.5 Estimación de segmentos faltantes

Del análisis realizado a las series de tiempo se encuentra que cuentan con segmentos de observaciones faltantes, incluyendo a los descartados en el tratamiento de valores atípicos, por lo que surge la necesidad de explorar técnicas que permitan estimar el valor de estos segmentos, generando segmentos de aproximación que sustituyan los datos faltantes. Estas técnicas pueden ser divididas en dos enfoques:

- **Extrapolación.** Aplica para los segmentos ubicados al inicio y al final de la serie, los cuales

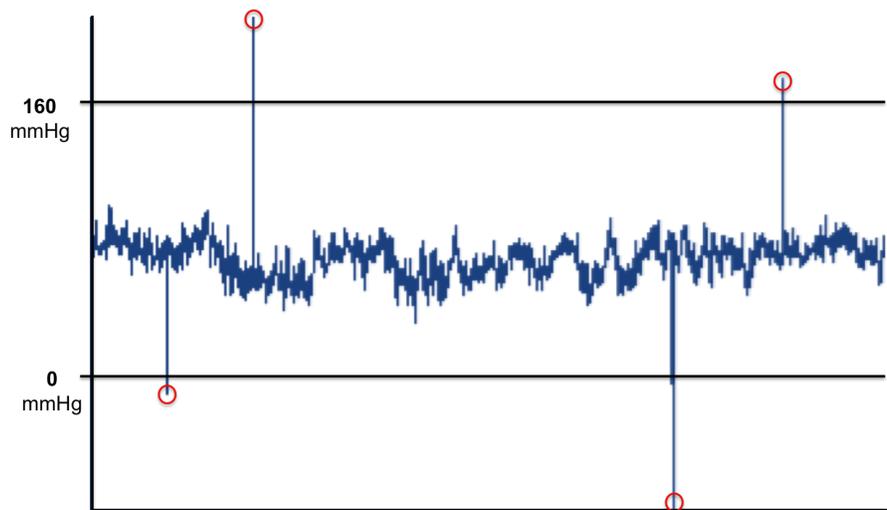


Figura 4.3: Umbrales para definir valores atípicos en la MAP.

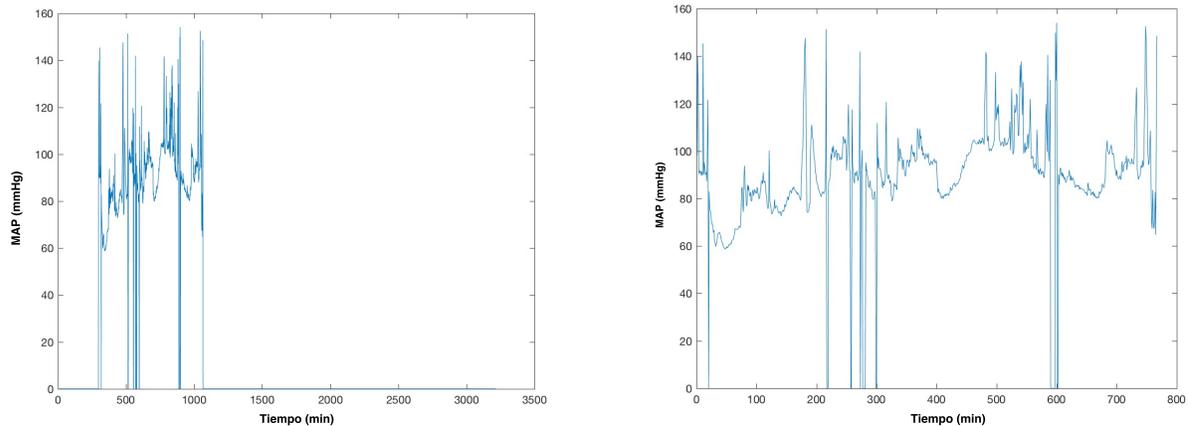
son complicados de estimar, debido a que este tipo de técnicas son poco precisas al generar segmentos de aproximación que sean mayores al segmento conocido.

- **Interpolación.** Consiste en generar nuevos valores entre dos intervalos a partir de las observaciones conocidas, de acuerdo a la naturaleza de los datos, los segmentos faltantes en las series de MAP serán obtenidos mediante interpolación.

Debido a que la estimación de segmentos faltantes consiste en generar dichos intervalos de las series a partir de la interpolación con observaciones conocidas, los segmentos faltantes al inicio y al final de las series de tiempo han sido descartados, normalizando el tiempo de las series de manera que si un segmento faltante se encuentra al inicio la primer muestra existente se convierte en el primer minuto de la serie. En la Fig. 4.4 se muestra un ejemplo de estos casos, donde se tiene una serie que contiene observaciones faltantes al inicio y al final (ver Fig. 4.4a), las cuales se descartan como se puede apreciar en la Fig. 4.4b la cual es la misma serie ya sin los segmentos faltantes mencionados.

De las 672 series de tiempo obtenidas hasta el procesamiento realizado en la etapa anterior, se han seleccionado aquellas que contengan al menos 90% de observaciones existentes, es decir, se han descartado las series que presentan más del 10% de observaciones faltantes, para no sesgar el

proceso de estimación de observaciones faltantes, a partir de este filtrado se han obtenido 626 series de tiempo.



(a) Segmentos faltantes al inicio y al final de una serie. (b) Serie sin segmentos faltantes al inicio y al final.

Figura 4.4: Eliminación de segmentos faltantes al inicio y al final de las series.

La cantidad de segmentos faltantes en las 626 series, suman 2,984 los cuales tiene una longitud (m) que va desde 1 hasta 551 minutos. El proceso de estimación de estos segmentos, consiste en interpolar con observaciones conocidas en el pasado y en el futuro, para lo cual se han explorado algunas técnicas de interpolación como regresión polinomial y spline cúbicos, las cuales están disponibles en MatLab R2016a en las funciones *polyfit()* y *spline()*, respectivamente. Cada una de estas técnicas obtiene modelos de regresión que se parametrizan con las observaciones existentes en la serie (y) y los índices de tiempo de dichas observaciones (t). Al evaluar los índices de segmentos faltantes (\hat{t}) con el modelo resultante de cada técnica, éste devuelve su valor estimado (\hat{y}) en cada índice, los cuales se sustituyen en los segmentos faltantes.

Como resultado de dicha interpolación se han obtenido mejores resultados para la regresión polinomial, ya que en el caso de spline cúbicos los segmentos de aproximación generados toman valores atípicos o fuera del espacio de las series de tiempo reales (ver Fig. 4.5). Por lo que la regresión polinomial es la técnica que se utiliza para estimar segmentos faltantes.

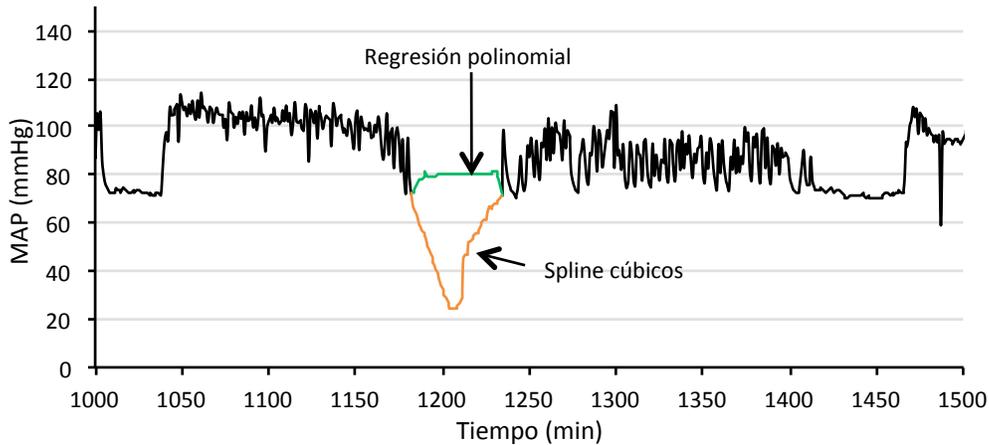


Figura 4.5: Comparativa de interpolación: Regresión polinomial y Spline cúbicos.

4.5.1 Parámetros de interpolación

La estimación de segmentos faltantes, de acuerdo a lo descrito anteriormente, consiste en obtener la tendencia de la serie de tiempo para estimar las observaciones faltantes, a partir de la regresión polinomial. Los parámetros que se deben definir para la técnica de regresión polinomial son el grado de regresión y la cantidad de observaciones existentes que se utilizan para obtener el modelo de regresión. En el primer caso, el grado de regresión definido como g delimita la cantidad de términos encontrados para la regresión de acuerdo a la expresión: $t = g + 1$, donde t es la cantidad de términos. En el caso de la cantidad de observaciones se definen como $\delta(t)$, más adelante se detalla cómo se define su valor en la Ecuación 4.2.

Al utilizar valores de g desde 3 hasta 20, se observa que al tomar la tendencia de toda la señal, incluso con grados altos, la estimación puede verse afectada cuando el segmento representa una proporción pequeña del tamaño total de la serie (ver Fig. 4.6). De acuerdo a esto, se toman las observaciones cercanas al segmento para que la tendencia capturada por la regresión se aproxime de mejor manera en los segmentos pequeños, en proporción a series de tiempo con muchas observaciones. El valor de $\delta(t)$, define la cantidad de observaciones que se toman alrededor del segmento, en la Fig. 4.7 se muestra un segmento faltante de duración m y los segmentos $-\delta(t)$ y $+\delta(t)$ alrededor del

mismo.

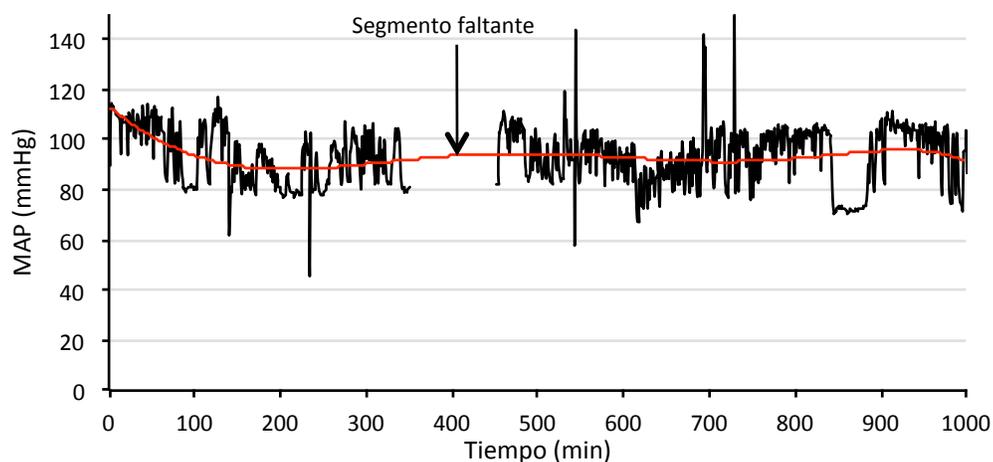


Figura 4.6: Estimación de segmento con tendencia de toda la serie.

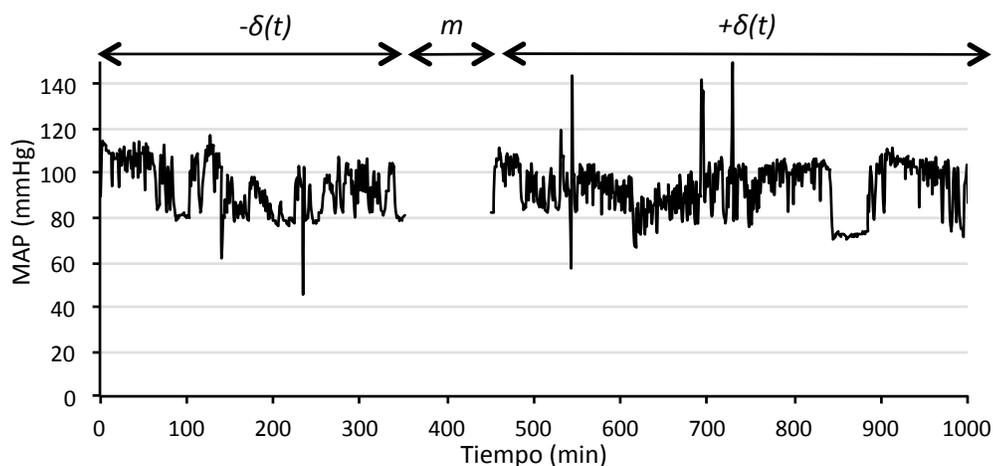


Figura 4.7: Muestras de la serie de tiempo tomadas para la regresión.

Para definir el grado de regresión (g) se han realizado pruebas exhaustivas, tomando valores de $\delta(t)$ de 5 hasta 500, variando g desde 3 hasta 40 y calculando el valor del coeficiente de determinación (R^2) de los valores existentes (t) y su estimados por el modelo de regresión. Este coeficiente (R^2), adopta valores entre cero y uno, donde un valor cercano a cero indica una mala aproximación y un valor que tiende a uno indica una buena aproximación. El valor de R^2 se calcula

de acuerdo a la siguiente expresión:

$$R^2 = 1 - \frac{SSE}{SST} \quad (4.1)$$

donde SSE es la suma cuadrática de error y SST la suma de cuadrados total.

En la Fig. 4.8 se muestran los resultados de dicha experimentación, donde cada punto en la gráfica es el promedio de R^2 obtenido en función del valor de g con todos los valores de $\delta(t)$ considerados. De acuerdo al comportamiento de R^2 , entre más grande sea el valor de g mejor se aproxima la regresión a los datos existentes y a partir de 20 se comienza a acotar la curva obteniendo valores mayores a 0.5 de R^2 , lo que indica que una aproximación adecuada, por lo que el valor de g se establece en 20.

De igual manera para la definición de $\delta(t)$ se han realizado pruebas exhaustivas, en este caso promediando el valor de R^2 obtenido con todos los valores de g considerados en función de valor de $\delta(t)$ como se muestra en la Fig. 4.9. En este caso, entre más observaciones se tomen alrededor del segmento menor rendimiento se obtiene, los mejores resultados se obtienen con valores entre 5 y 15, sin embargo en el caso de $\delta(t)$ con valores de 5 y 10 el comportamiento de R^2 por grado es inconsistente ya que crece y decrece como se muestra en la Fig. 4.10 debido a que los tamaños de $\delta(t)$ son pequeños en proporción al tamaño de los segmentos faltantes. En comparativa con un $\delta(t)$ de 15 como se aprecia en la Fig. 4.11, ya se tiene un comportamiento adecuado del coeficiente.

De acuerdo a estos resultados, el valor adecuado de $\delta(t)$ es 15. Sin embargo, la cantidad de observaciones faltantes en los segmentos va desde 1 hasta 551 y un valor de $\delta(t)$ igual a 15 es un valor bajo para segmentos faltantes con longitudes mayores a este valor. Para evitar malas aproximaciones en la interpolación, se ha optado por definir el valor de $\delta(t)$ de manera dinámica en función del tamaño del segmento (m) y un factor (f), de acuerdo a la Ecuación 4.2:

$$\delta(t) = m \times f \quad (4.2)$$

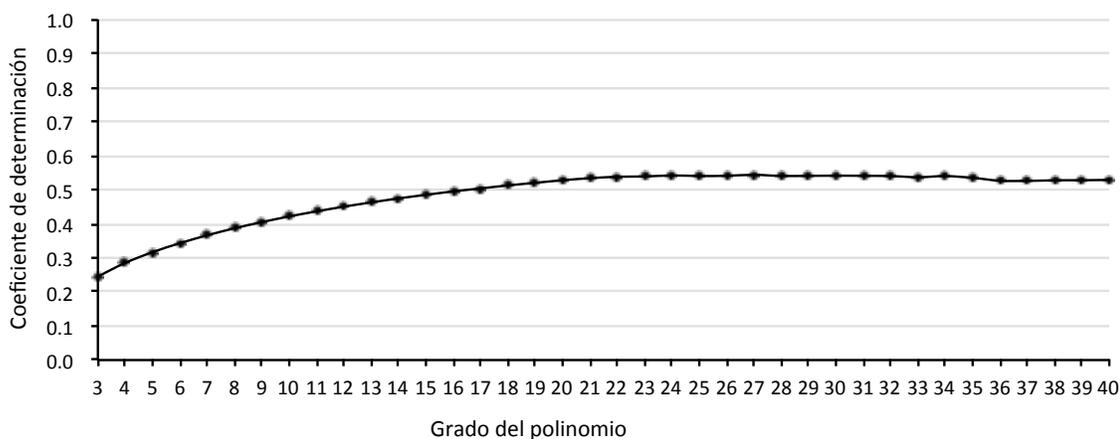


Figura 4.8: Promedio de R^2 en función del grado del polinomio.

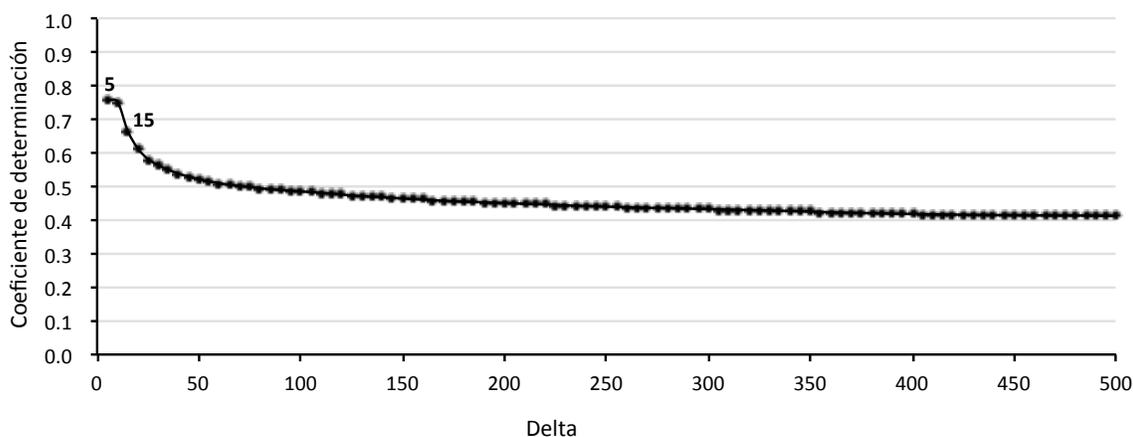


Figura 4.9: Promedio de R^2 en función del valor de $\delta(t)$.

Recordando la selección de series de tiempo, con un máximo del 10% de datos faltantes, en el mejor de los casos en un segmento grande, habría un porcentaje de serie de tiempo existente de 45% hacia el pasado y hacia el futuro. Por ello el valor de f se ha establecido en un valor máximo de 4.5, ya que este factor al multiplicar el 10%, se obtiene un 45% para $+\delta(t)$ y $-\delta(t)$ sumando el 100% de la serie. A partir de este valor se han utilizado valores de 3.5, 2.5 y 1.5. En algunos casos no es posible tener observaciones conocidas suficientes para $\delta(t)$, debido a que el segmento puede estar cerca del inicio o fin de la serie, o bien, existen otros segmentos faltantes que impiden alcanzar el valor de $\delta(t)$. En estos casos, se toma la mayor cantidad de observaciones existentes posible hasta

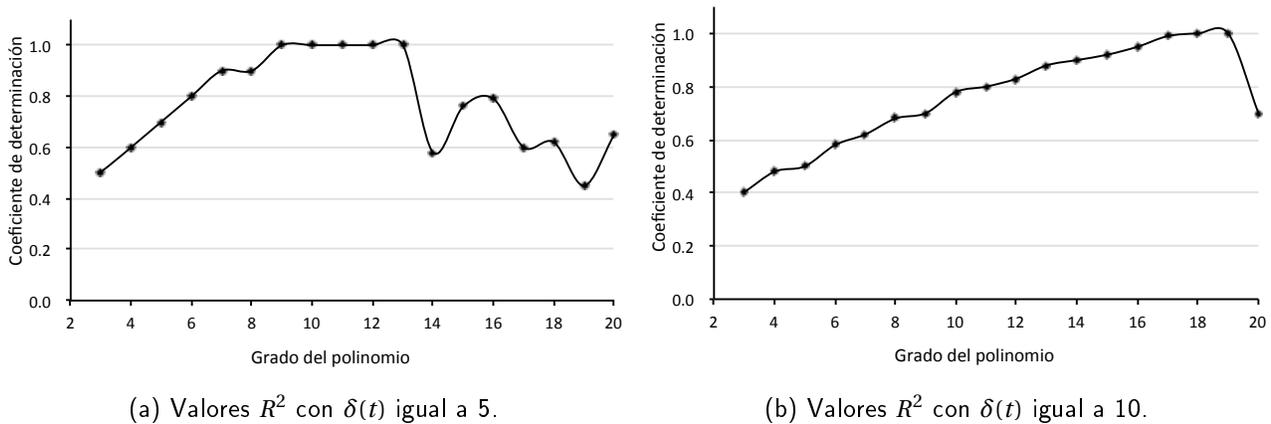


Figura 4.10: Valores R^2 usando valores de g de 3 a 20

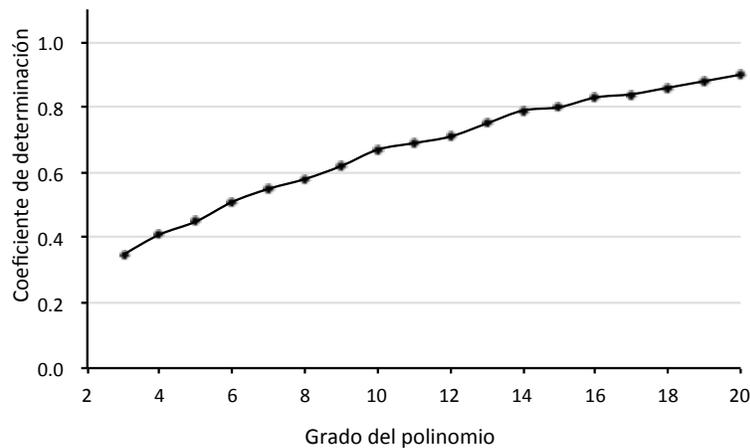


Figura 4.11: Promedios en función grado del grado del polinomio con $\delta(t) = 15$.

el fin o inicio de la serie, por lo que rigurosamente $-\delta(t)$ y $+\delta(t)$ no siempre tienen el mismo valor.

Para definir el valor de f se han tomado segmentos conocidos en las series de tiempo y se han eliminado intencionalmente para comparar la estimación obtenida. En la Fig. 4.12 se observa el resultado de dicha experimentación, donde con un valor de f de 4.5 se obtienen los mejores valores de R^2 .

Al realizar las interpolaciones con los parámetros definidos ($g = 20$, $\delta(t) = m \times 4.5$), se han obtenido buenas estimaciones (ver Fig. 4.13a), esto para el caso de segmentos de corta duración

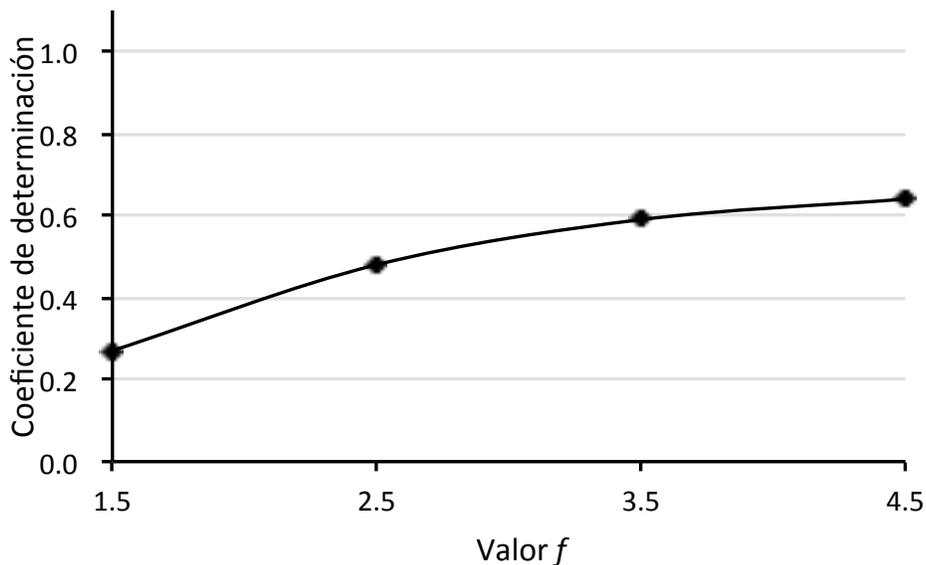
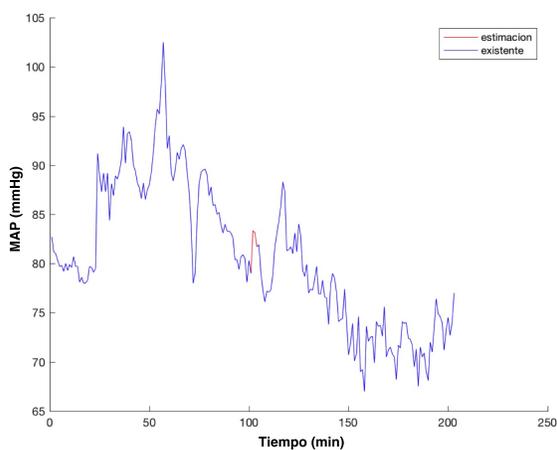
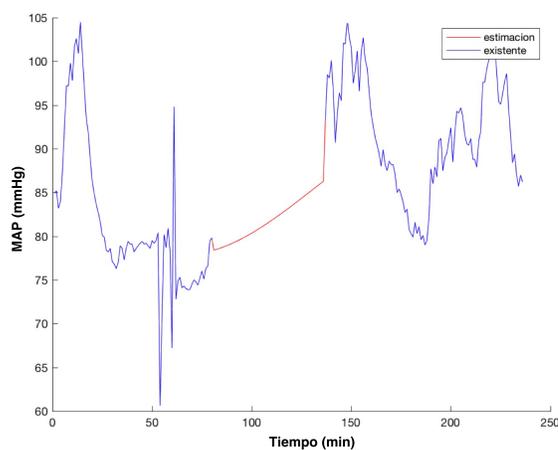


Figura 4.12: Valor de R^2 aumentando el valor de f para el cálculo de $\delta(t)$.

($m \leq 3$). Sin embargo, en segmentos grandes ($m > 3$) se presentaron casos como el que se aprecia en la Fig. 4.13b, donde se genera una estimación poco realista en comparación con la tendencia de la serie de tiempo.



(a) Segmentos ≤ 3 , $\delta(t) = 15$



(b) Segmentos > 3 , $\delta(t) = m \times 4.5$

Figura 4.13: Estimación de segmentos faltantes de los dos tamaños de segmentos señalados.

Para mejorar la estimación en los segmentos grandes, se obtienen dos modelos de regresión en

cada $\delta(t)$, es decir en el pasado ($-\delta(t)$) y en el futuro ($+\delta(t)$) del segmento faltante. De esta manera, las observaciones faltantes se estiman de acuerdo a la cantidad de observaciones existentes en $-\delta(t)$ y $+\delta(t)$, es decir las m observaciones faltantes se estiman proporcionalmente a los valores de $\delta(t)$. Con esto se tienen las 626 series sin segmentos faltantes ni valores atípicos, que conforman el conjunto de datos preprocesado el cual se integra a la base de datos diseñada para el proyecto, nombrada eSalud-MAPDB (descrita en la Sección 4.7).

4.6 Identificación de AHEs

A partir de los datos preprocesados se procede a la identificación de AHEs en las series de tiempo, de acuerdo a la definición de PhysioNet [51]. Sin embargo, de acuerdo a opinión médica, en un entorno de cuidados intensivos es de vital importancia detectar cuando los valores de presión arterial de un paciente crítico decaen, incluso si no se cumplen las restricciones de la definición de un AHE. Esto a causa de que se debe prestar atención inmediata y evitar efectos adversos más severos. De acuerdo a esto, se ha optado por obtener una definición probabilística de AHEs según la cantidad de observaciones hipotensivas contiguas, lo cual se calcula como:

$$P_{AHE} = h/[W - (pcnt/W)] \quad (4.3)$$

donde h son las observaciones hipotensivas contiguas, W y $pcnt$ es el tamaño de ventana y porcentaje de observaciones hipotensivas de la definición de AHEs, respectivamente. En la Tabla 4.3 se muestra la probabilidad de AHE según las observaciones hipotensivas. De acuerdo a la definición de AHEs utilizada, el 90% de las muestras observadas durante 30 minutos se encuentran debajo del umbral, por lo que aquellos episodios de duración mayor o igual a 27 minutos tienen una $P_{AHE} = 1$.

El Algoritmo 1 ilustra el proceso de identificación de AHEs en las series de tiempo, donde f_t son las observaciones de MAP y de acuerdo a la definición de AHEs W es la duración del episodio, Pct

Tabla 4.3: Probabilidad de AHE en función de la cantidad de observaciones hipotensivas contiguas.

h	P_{AHE}
27	1
26	0.96
25	0.92
\vdots	\vdots
1	0.03

es el porcentaje de observaciones debajo del umbral denotado como U .

Algoritmo 1 Algoritmo de detección de AHEs en series de tiempo.

Datos: f_t, W, Pct, U

Resultado: P_{AHEs} , índices de inicio y fin del intervalo del AHE ($start, end$)

$l \leftarrow$ cantidad de observaciones en f_t

```

para cada muestra  $i$  en  $f_t$  hacer
  si  $f_t(i) < U$  y  $(i + W) \leq l$  entonces
     $hip \leftarrow 1$ 
     $samples \leftarrow 0$ 
    para  $j \leftarrow i$  hasta  $samples = W$  hacer
       $samples \leftarrow samples + 1$ 
      si  $f_t(j) < U$  entonces
         $hip \leftarrow hip + 1$ 
      fin
    fin
     $start \leftarrow i$ 
     $end \leftarrow i + hip$ 
    si  $hip \geq W * (Pct/100)$  entonces
       $P_{AHEs} \leftarrow 1$ 
    fin
    en otro caso
       $P_{AHEs} \leftarrow hip / (W - (Pct / W))$ 
    fin
  fin
fin

```

Al identificar los AHEs en las series de tiempo, haciendo uso de dicho algoritmo, la cantidad de AHEs que cumplen las restricciones de la definición ($P_{AHE} = 1$) son 738 los cuales tienen una duración de 27 a 739 minutos.

En las siguientes gráficas se muestra información relevante sobre los AHEs identificados. En la

Fig. 4.14 se muestra la cantidad de AHEs según la probabilidad del episodio (P_{AHE}), aquellos con probabilidad de 1 son los que cumplen la definición formal usada en el presente trabajo. La cantidad de AHEs, según la edad de los pacientes se muestra en la Fig. 4.15, donde se observa que entre más edad tienen los pacientes ingresados más AHEs se presentan. En la Fig. 4.16 se muestra la cantidad de AHEs según su duración en minutos, donde la mayoría se encuentra alrededor de 30 minutos, sin embargo existen AHEs que presentan una duración de alrededor de 100 minutos. Finalmente la cantidad de AHEs según el género de los pacientes se muestra en la Fig. 4.17, donde se observa que la mayoría de los pacientes que presentaron AHEs son del género masculino.

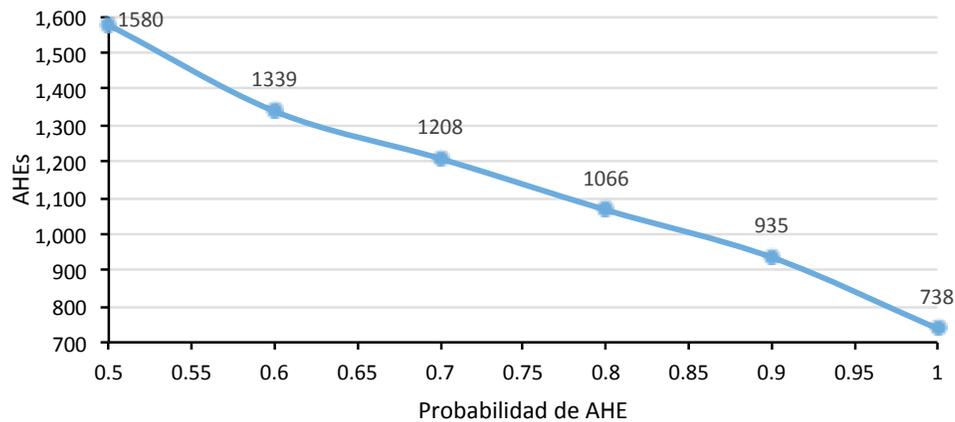


Figura 4.14: Cantidad de AHEs por probabilidad.

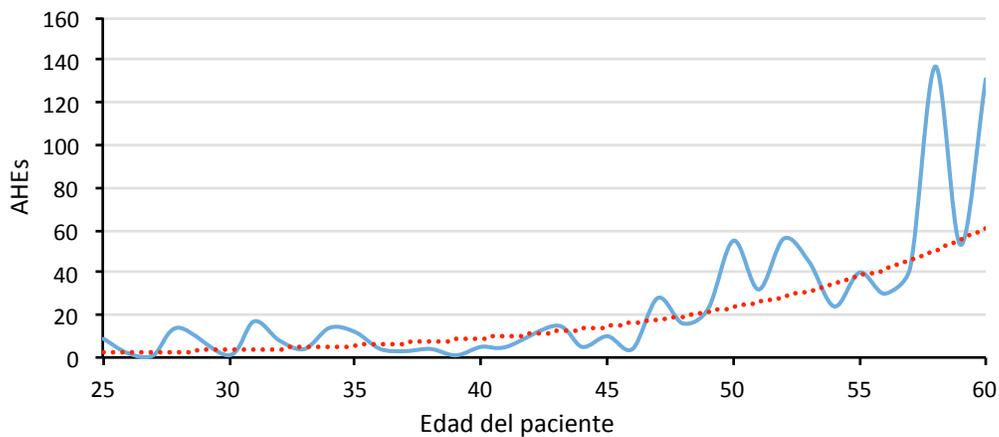


Figura 4.15: Cantidad de AHEs por edad de los pacientes.

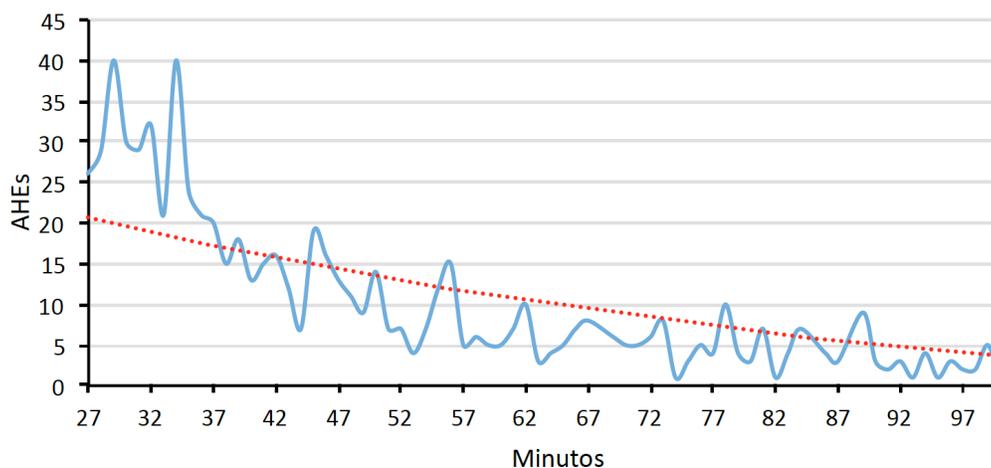


Figura 4.16: Cantidad de AHEs por duración del episodio.

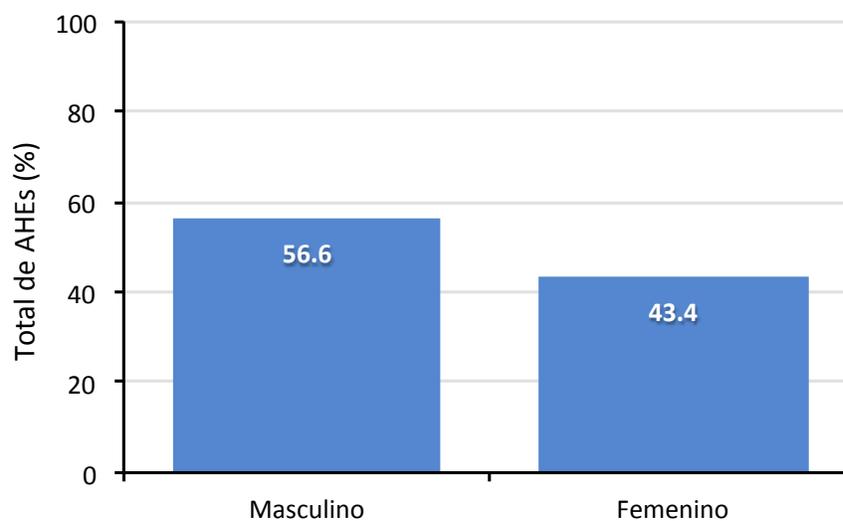


Figura 4.17: Cantidad de AHEs por género de los pacientes.

4.7 Base de datos eSalud-MAPDB

Al finalizar el preprocesamiento se han obtenido tres versiones del conjunto de datos, a partir de MIMIC II, de donde se extrajeron 886 series de MAP. En la primera versión, con 3,163,994 observaciones se aplicó un filtro según la duración de las series de tiempo, de donde se obtuvo la

segunda versión con 672 series de tiempo con 2,256,189 observaciones de MAP. Posteriormente, se realizó un filtrado según el porcentaje de observaciones faltantes con las que cuenta cada serie, de donde se conservaron 1,864,761 observaciones de MAP agrupadas en 626 series de tiempo en la tercera versión del conjunto de datos (ver Fig. 4.18).

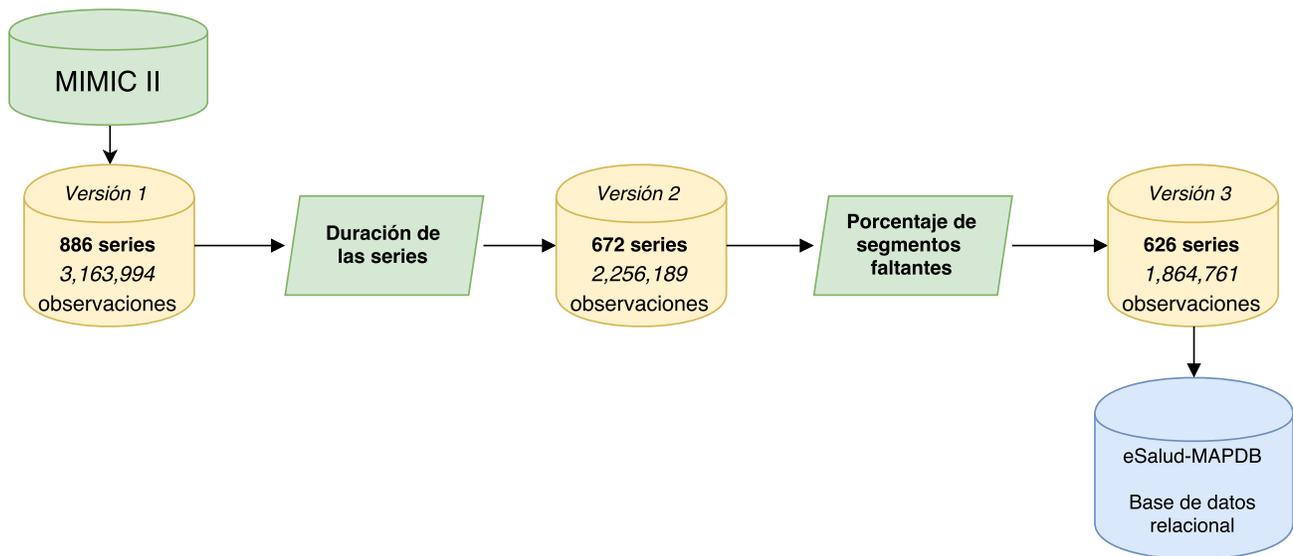


Figura 4.18: Versiones del conjunto de datos de series de MAP.

Para el desarrollo de la propuesta se ha diseñado una base de datos, la cual se hospeda en el servidor *eSalud* de la Unidad Cinvestav Tamaulipas y ha sido nombrada eSalud-MAPDB. En esta base de datos, basada en un modelo entidad relación (ver Apéndice B), se almacenan los datos preprocesados adecuados para el entrenamiento (sin valores atípicos y sin segmentos de observaciones faltantes) obtenidos hasta la tercera versión del conjunto. Además, se han identificado los AHEs existentes en las series de tiempo con el Algoritmo 1, la cantidad de AHEs en cada una de las versiones del conjunto de datos se muestra en la Tabla 4.4.

Tabla 4.4: Cantidad de AHEs en cada versión del conjunto de datos.

Version	Observaciones	Series	AHEs identificados
1	3,163,994	886	794
2	2,256,189	672	791
3	1,864,761	626	738

4.8 Modelado de AHEs

Una vez que se tienen los datos preparados en eSalud-MAPDB, de acuerdo a la metodología en la Fig. 1.1, el siguiente paso es encontrar el modelo matemático del fenómeno. Para efectos de este trabajo es requerido que dicho modelo permita encontrar las relaciones entre la ocurrencia de un AHE y las variables de las que pudiera depender dicha ocurrencia. Hasta aquí sólo se ha mencionado como variable dependiente el valor de MAP indizado en el tiempo. Como se señaló en el planteamiento del problema, es difícil caracterizar la ocurrencia de un AHE únicamente con este valor. Por este motivo, en las siguientes subsecciones se discute la forma de inducir (a partir de los valores de MAP) otras variables o propiedades de los AHEs. Dadas estas variables es posible inferir un modelo que permita encontrar una dependencia funcional entre un AHE y dichas variables. Para esto se hará uso de la técnica conocida como regresión polinomial multivariada (ver Subsección 2.2.1).

4.8.1 Codificación del problema

Las técnicas de análisis de regresión permiten encontrar un modelo de la forma:

$$\hat{y} = f(\vec{x}), \quad \vec{x} \in \mathbb{R}^n \quad (4.4)$$

donde \vec{x} es un vector de variables explicativas de \hat{y} . En nuestro caso, estas variables se inducen a partir de los datos de una serie de MAP de la siguiente forma:

1. Dividir la serie en un conjunto de intervalos de longitud l .

2. Para cada intervalo, determinar el promedio μ y desviación estándar σ , así como las cotas máxima y mínima del intervalo denotadas como max y min , respectivamente. Con base en esto se tiene un vector \vec{x} para cada intervalo como el que se muestra en la siguiente estructura:

$$\vec{x} = \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline l & max & min & \mu & \sigma \\ \hline \end{array}$$

Ya que cada vector (\vec{x}) representa un segmento de la serie, se desea saber si dicho segmento es parte de un AHE. Para esto, es calculado un valor binario y que indica la clase a la que corresponde el segmento, con base en las siguientes reglas:

1. Si max es menor a $\kappa\sigma$ a partir de la media.
2. Si min es mayor a $-\kappa\sigma$ a partir de la media.
3. Si 2σ a partir de la media es menor a 60 (umbral de AHEs).

Sí las tres reglas se cumplen, el valor de y es igual a uno, de lo contrario es igual a cero. En este trabajo se uso $\kappa = 2$ basados en la desigualdad de Chebyshev que argumenta que independiente de la distribución, el 75% de los datos se encuentran a dos desviaciones estándar a partir de la media (ver Fig. 4.19) [22].

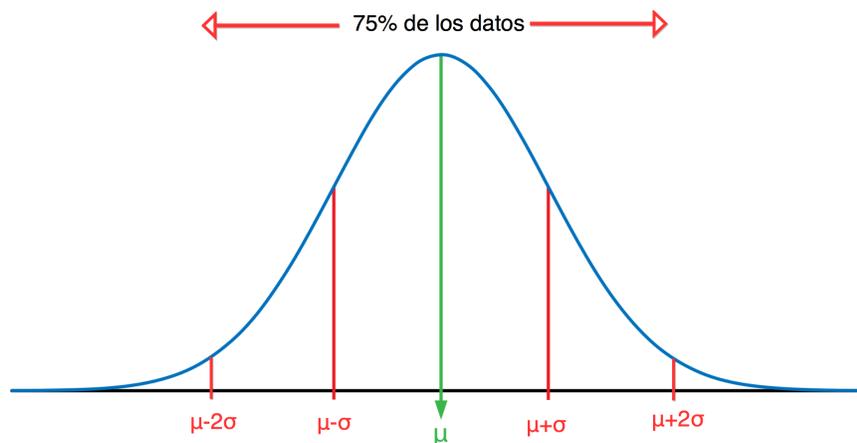


Figura 4.19: Desigualdad de Chebyshev.

Tabla 4.5: Descripción de segmentos de 5 y 10 min en eSalud-MAPDB.

Clase (y)	5 min	10 min
0	315,570	160,945
1	12,852	3,404

Con base en lo anterior fue posible obtener una muestra de vectores \vec{x} y valores y que representan las variables explicativas y predictivas para el proceso de regresión. Para verificar que estas variables representan adecuadamente el fenómeno a modelar, los valores y de cada intervalo se han cotejado con los datos de la serie original para verificar si corresponden a la ocurrencia de un AHE. Como resultado de esta comparación se estableció un porcentaje de acierto del valor $y = 1$ cuando la serie en el vector \vec{x} presenta un AHE. Estos resultados se ilustran en la Fig. 4.20.

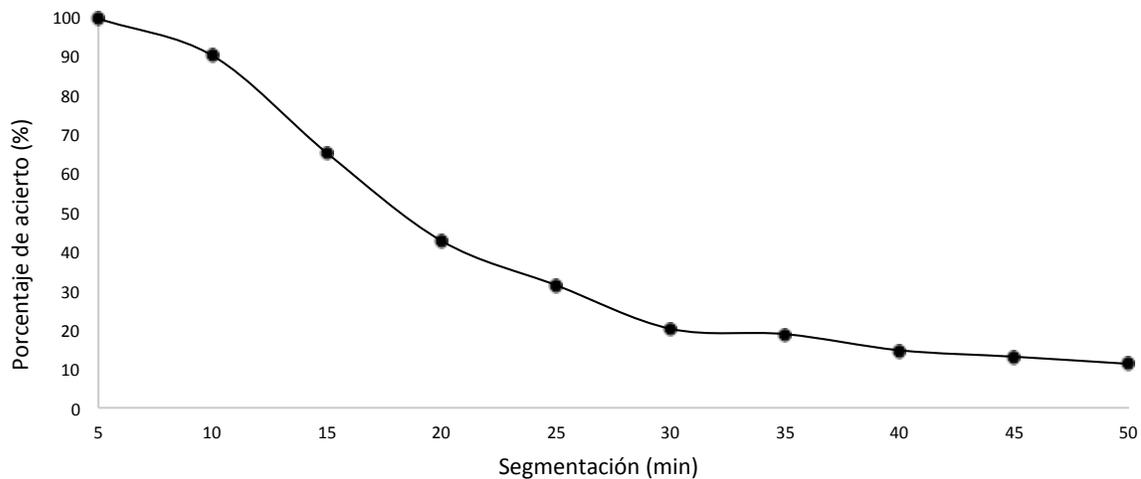


Figura 4.20: Porcentaje de acierto al cotejar AHEs en eSalud-MAPDB y segmentos etiquetados como $y = 1$.

Se puede observar que los segmentos con un valor de $l > 10$ no identifican adecuadamente los AHEs esperados, ya que el porcentaje de acierto decae por debajo del 70% llegando hasta el 10% con segmentos de 50 minutos. Por esta razón se considera utilizar sólo vectores que representen segmentos de longitud 5 y 10 para realizar el modelado. De los cuales, en eSalud-MAPDB se cuenta con 492,771 segmentos descritos en la Tabla 4.5.

4.8.2 Proceso de aprendizaje

En el modelado para detección de AHEs, haciendo uso de la regresión polinomial multivariada (MPR, por sus siglas en Inglés), se utilizan datos que cuentan con más de una variable explicativa. La cantidad de términos que se utilizan en el proceso de regresión va en función de la siguiente expresión:

$$T = (g + 1)^d \quad (4.5)$$

donde T es la cantidad de coeficientes, g es el grado de regresión y d las dimensiones o variables explicativas de los datos. Para un modelo lineal con dos variables explicativas se utilizan cuatro términos con la siguiente estructura:

$$y = \alpha_{00} + \alpha_{01}x_2 + \alpha_{10}x_1 + \alpha_{11}x_1 x_2 \quad (4.6)$$

Donde α_{x_1, x_2} son los términos del modelo utilizando las combinaciones para las potencias de las variables explicativas mostradas en la Tabla 4.6.

Tabla 4.6: Potencias para dos variables explicativas en un modelo lineal.

x_1	x_2
0	0
0	1
1	0
1	1

En el caso de un modelo cuadrático con dos variables explicativas se utilizan nueve términos con potencias de acuerdo a las combinaciones mostradas en la Tabla 4.7 y una estructura de con la siguiente estructura:

$$y = \alpha_{00} + \alpha_{01}x_2 + \alpha_{02}x_2^2 + \alpha_{10}x_1 + \alpha_{11}x_1 x_2 + \alpha_{12}x_1 x_2^2 + \alpha_{20}x_1^2 + \alpha_{21}x_1^2 x_2 + \alpha_{22}x_1^2 x_2^2 \quad (4.7)$$

Tabla 4.7: Potencias para dos variables explicativas en un modelo cuadrático.

x_1	x_2
0	0
0	1
0	2
1	0
1	1
1	2
2	0
2	1
2	2

Como se ha explicado, la cantidad de términos crece en función del grado de regresión y la cantidad de variables explicativas. En este caso, de acuerdo a la codificación del problema se genera una representación de los datos con cinco características, lo que, de acuerdo a la definición de la MPR, indica que la cantidad de términos utilizados en el proceso de aprendizaje son los mostrados en la Tabla 4.8. El modelo que se busca obtener es de al menos grado 3, lo que representa utilizar 1,024 términos.

Tabla 4.8: Cantidad de términos utilizados en la MPR.

Grado	Características	Términos
3	5	1024
4	5	3125
5	5	7776
6	5	16807
7	5	32768
8	5	59049
9	5	100000

El proceso de aprendizaje típico de la MPR involucra operaciones matriciales (e.g., cálculo de la matriz inversa) que computacionalmente son complejas (de orden no polinomial), por lo que encontrar un modelo matemático de AHEs podría demandar una importante cantidad de recursos de cómputo. Para solucionar este inconveniente se recurrió al uso de técnicas meta-heurísticas con el fin de encontrar aquel subconjunto de términos que logre representar adecuadamente el problema. En

este contexto, un subconjunto de términos adecuado será aquel que maximice el valor del coeficiente de determinación R^2 . Entre las técnicas meta-heurísticas más representativas se tienen: colonia de hormigas [25], recocido simulado [49], computación evolutiva [28] entre las que se encuentran los algoritmos genéticos (GAs, por sus siglas en Inglés). Frecuentemente las meta-heurísticas son consideradas como métodos de aproximación que no necesariamente convergen a la solución óptima. Sin embargo, en la literatura han sido reportados algunos trabajos que demuestran que, para algunos métodos, tal convergencia es posible. Por ejemplo, en Rudolph *et al.* [68] se demuestra que los GAs estadísticamente convergen a una solución óptima cuando estos implementan mecanismos de elitismo. Por esta razón se recurrió a los GAs como una herramienta apropiada. Dado que existen diferentes variantes de GAs se seleccionó el algoritmo genético ecléctico (EGA, por sus siglas en Inglés) como la mejor opción con base en un estudio preliminar reportado en [50]. El funcionamiento del algoritmo es descrito en el Apéndice A.

En este trabajo se propone realizar el proceso de MPR a través de EGA. Para esto es necesario determinar una codificación de las posibles soluciones del problema (el conjunto de términos factible) y un criterio de evaluación (función de aptitud). En este sentido, la codificación consiste en un vector de valores binarios (0,1) que represente los términos del modelo, debido que bajo esta representación trabajan los GAs. El genoma se divide en dos partes, por un lado representa los coeficientes (valores reales) de cada término y la segunda parte se utiliza para seleccionar las potencias a las que se elevan las variables independientes. Dichas potencias se almacenan en una tabla que contiene todas las combinaciones de valores según la cantidad de términos utilizados en el proceso de regresión (T), la segunda parte del genoma representa los índices de cada término en la tabla de potencias mencionada.

Un ejemplo de genoma se da en la Fig. 4.21, donde la cantidad de términos seleccionados (k) son tres. Cada coeficiente está conformado por una cantidad de bits, los cuales se dividen en una parte entera y una parte decimal. En el ejemplo, a cada coeficiente le corresponden 11 bits, de los cuales tres corresponden a la parte entera y los ocho bits restantes para la parte decimal. En cuanto

a los índices, éstos representan la fila en la tabla de términos (ver Tabla 4.9) al que corresponde cada coeficiente.

Para obtener el valor de cada término se transforman los valores binarios a decimales, como se observa en el genoma de ejemplo, el primer término usa el coeficiente α_1 que tiene un valor de 5.172 y cada variable independiente se eleva a las potencias indicadas en la fila i_1 de la tabla de términos, el cual en el ejemplo tiene un valor de 4 (fila amarilla), quedando de la siguiente manera:

$$\alpha_1 = 5.172 x_1^0 x_2^1 x_3^0 x_4^0 x_5^0 = 5.172 x_2$$

Finalmente para calcular el valor estimado (\hat{y}), el polinomio se representa de acuerdo a la siguiente sumatoria:

$$\hat{y} = S\left(\sum_{j=0}^k \alpha_j x_1^i x_2^i \dots x_d^i\right) \tag{4.8}$$

Donde k son los términos seleccionados, α_j son los coeficientes de regresión, i es el índice en la tabla de términos para cada α_j , d es la cantidad de características del conjunto de datos, para el presente caso son cinco, S es una función sigmoide que acota el valor resultante entre cero y uno, el cual se pasa por una función de umbralado donde aquellos valores arriba de 0.5 equivalen a $\hat{y} = 1$ y aquellos menores o iguales a este valor se establecen en 0.

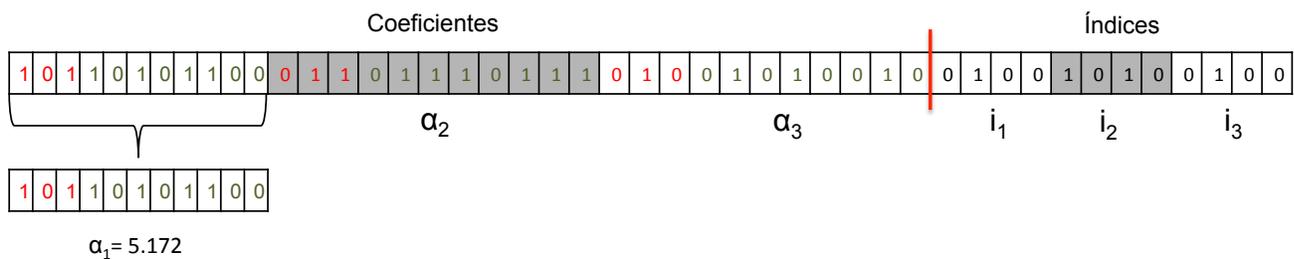


Figura 4.21: Ejemplo de genoma, usando tres términos.

Una vez que se establece la representación de los individuos, éstos deben ser evaluados por la función objetivo, la cual se encarga de retornar el valor de aptitud obtenido por cada individuo en cada generación. Esto se realiza calculando el valor estimado \hat{y} para el genoma que representa a dicho

Tabla 4.9: Tabla de términos ($g = 3$).

i	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
1	0	0	0	0	1
2	0	0	0	1	0
3	0	0	1	0	0
4	0	1	0	0	0
5	1	0	0	0	0
6	1	0	0	1	1
7	0	0	1	0	1
8	0	1	0	0	1
9	1	0	0	0	1
10	0	0	1	1	1
11	0	1	0	1	1
12	1	0	0	1	1
13	0	1	1	1	1
14	1	0	1	1	1
15	1	1	1	1	1
16	0	0	0	0	2
17	0	0	0	2	0
\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots	\vdots
T	3	3	3	3	3

individuo, el cual se compara con el valor real de la variable independiente y o clase (de acuerdo al etiquetado de los datos) para obtener las métricas SSE y SST con el fin de calcular la aptitud R^2 .

Al obtener el valor de aptitud por medio de la función objetivo, el EGA se encarga de identificar el mejor individuo, conservándolo para la siguiente generación, una propiedad llamada elitismo. Posteriormente obtiene una nueva generación de individuos a través de la mutación y cruza de los individuos existentes, con el fin de encontrar un individuo con mejor valor de aptitud en las siguientes generaciones y finalmente seleccionar al mejor individuo que represente al modelo MPR de salida, de acuerdo a un criterio de parada que en este caso es la cantidad de generaciones. En la Fig. 4.22 se ilustra este proceso de evaluación de los individuos en la función objetivo, a partir de los cuales el EGA selecciona la solución óptima para encontrar el mejor modelo de AHEs.

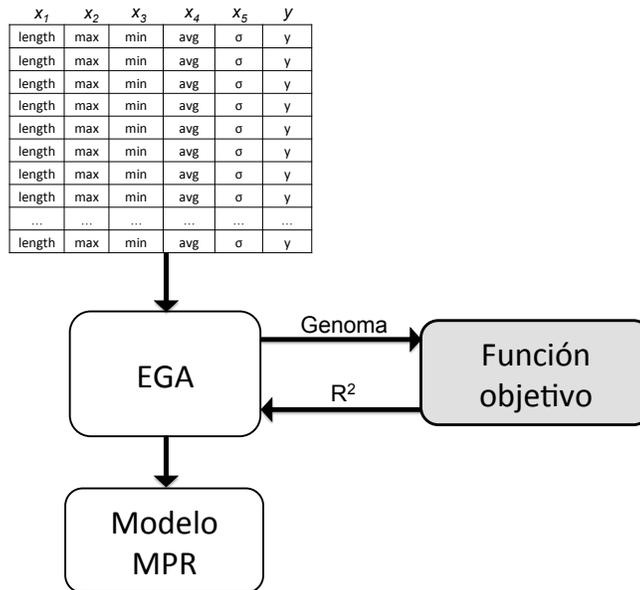


Figura 4.22: Proceso de evaluación de individuos a través de la función objetivo.

4.8.3 Modelo de AHEs

Durante el proceso de aprendizaje se ha encontrado un modelo matemático en forma de función polinomial, que caracteriza matemáticamente los AHEs. Para ello, se ha utilizado un subconjunto de 1,000 segmentos de series de tiempo (500 clase = 0 y 500 clase = 1), obtenidos a partir de los 492,771 segmentos de 5 y 10 minutos, haciendo un muestreo aleatorio uniforme. La selección de los mejores términos que integran dicho modelo matemático, se ha realizado mediante la optimización del coeficiente de determinación (R^2), en la Fig. 4.23 se muestra la evolución de dicho valor a través de las generaciones del modelado con el EGA, en donde se aprecia que en la primera mitad de las iteraciones la maximización de R^2 es notoria y en la segunda mitad esta se comienza a acotar, lo que indica que el EGA converge. Debido a que este es un algoritmo con base estocástica, se ha evaluado su consistencia, es decir, que para varias ejecuciones independientes es capaz de llegar a soluciones similares. Para ello, al realizar 31 ejecuciones del EGA se ha obtenido un valor promedio de R^2 igual a **0.56** con una desviación estándar de **0.061**. Estos resultados indican que el algoritmo converge y no queda atrapado en óptimos locales.

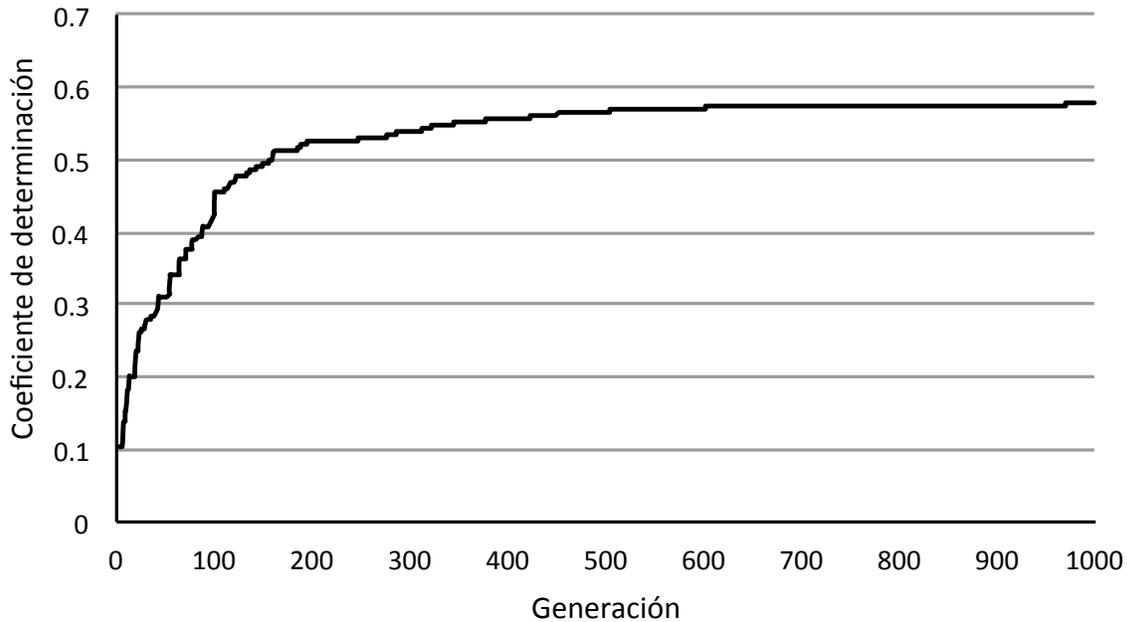


Figura 4.23: Evolución del coeficiente de determinación.

El modelo encontrado se conforma por términos que a su vez están conformados por un conjunto de coeficientes y potencias. En la Tabla 4.11 se muestran una columna los coeficientes obtenidos del proceso de aprendizaje. Los parámetros usados para el EGA en el proceso de aprendizaje se muestran en la Tabla 4.10. Estos parámetros fueron tomados de un estudio preliminar reportado en [50], en el cual se incluyeron problemas complejos que implicaban espacios no convexos y funciones con restricciones no lineales. En el caso de la MPR se ha utilizado un valor de g igual a 3, ya que de acuerdo al teorema universal de la aproximación [35] una regresión de al menos grado 3 obtiene una buena aproximación. Sin embargo, en el presente caso utilizar valores de g superiores añaden complejidad al problema, por lo que 3 es un valor manejable. Con este valor de g , la MPR utiliza 1,024 términos, de los cuales se seleccionan 20 para conformar al modelo explicativo. Cada genoma tiene un tamaño de 460 bits debido a que los coeficientes trabajan con 12 bits y de acuerdo a la cantidad de términos cada índice se representa con 11 bits y se organizan de acuerdo a la siguiente estructura:

α_1	α_2	...	α_{20}	i_1	i_2	...	i_{20}
------------	------------	-----	---------------	-------	-------	-----	----------

Figura 4.24: Estructura del genoma que representa a los individuos en el problema abordado.

Tabla 4.10: Parámetros utilizados en el EGA.

Probabilidad de mutación	0.12
Probabilidad de mutación	0.9
Cantidad de individuos	70
Generaciones	1000

Tabla 4.11: Modelo matemático de AHEs.

No. de término	Coeficiente	Potencias				
		x1	x2	x3	x4	x5
1	-0.987182617	0	0	1	3	0
2	-0.997558594	0	0	3	1	0
3	-0.971435547	3	2	0	1	0
4	-0.978149414	0	2	1	0	0
5	-0.997558594	0	0	2	2	0
6	-0.994750977	0	2	1	1	0
7	-0.990966797	0	1	2	0	0
8	-0.994873047	0	1	1	1	0
9	0.999389648	0	0	0	0	0
10	-0.96105957	0	1	3	0	0
11	-0.998168945	3	2	0	0	0
12	-0.992553711	0	2	0	1	0
13	-0.990600586	0	2	1	0	0
14	-0.951049805	0	2	2	0	0
15	-0.974365234	0	3	0	0	0
16	-0.991455078	0	0	0	3	0
17	-0.988769531	0	1	0	2	0
18	-0.992431641	0	0	1	2	0
19	-0.983642578	0	1	2	1	0
20	0.368652344	2	3	1	3	1

4.9 Resumen

En este capítulo se han presentado los detalles del desarrollo de la propuesta con base en la metodología planteada, la cual se divide en tres etapas. De las cuales, la primera etapa es la que

consta del desarrollo fuera de línea y parte de la selección de una base de datos especializada (MIMIC II) para aplicar tareas de preprocesamiento y obtener un conjunto de datos de series de tiempo de MAP para el proceso de aprendizaje (eSalud-MAPDB). Dicho proceso de aprendizaje encuentra un modelo matemático de AHEs que caracteriza por medio de una función polinomial el comportamiento de los episodios. En el siguiente capítulo se detalla la evaluación de la eficacia de dicho modelo, su validación al detectar de manera temprana AHEs y utilizando un prototipo de simulación de flujo continuo de datos así como la etapa final en donde se obtiene una evaluación del desempeño del modelo.

5

Experimentación y resultados

En este capítulo se presenta la experimentación realizada para la evaluación del modelo de episodios hipotensivos agudos. Se detallan los experimentos realizados y los resultados obtenidos de los mismos, primeramente en la fase fuera de línea donde se evalúa la estimación del modelo para comprobar su eficacia. Posteriormente, en la fase en línea, se evalúa la capacidad del modelo para lograr la detección temprana de AHEs y su integración en un flujo continuo de datos.

5.1 Infraestructura utilizada

La infraestructura utilizada para la experimentación, consta de un servidor instalado en la Unidad Cinvestav Tamaulipas donde se encuentra eSalud-MAPDB con los datos preprocesados a partir de MIMIC II y una computadora de trabajo proporcionada por la unidad para el desarrollo del proyecto. Dichos equipos son descritos en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1: Descripción del equipo utilizado para la experimentación.

Equipo	Características
Servidor eSalud	<p>Sistema operativo: Ubuntu Linux Server 14.04 LTS</p> <p>Procesador: Intel(R) Xeon(R) CPU E5-2440 v2 @ 1.90GHz con 8 cores y 16 threads</p> <p>Memoria RAM: 16 GB</p> <p>Disco duro: 1 TB</p>
Computadora de trabajo	<p>Modelo: iMac 2012</p> <p>Sistema operativo: Mac OS X versión El Capitan 10.11.5</p> <p>Procesador: 2.7 GHz Intel Core i5</p> <p>Memoria RAM: 8 GB 1600 MHz DDR3</p> <p>Disco duro: Macintosh HD 1 TB</p>

5.2 Diseño experimental

La experimentación realizada para evaluar el rendimiento del modelo de episodios hipotensivos agudos (AHEs, por sus siglas en Inglés) se ha dividido en dos partes: La primera consiste en evaluar si el modelo encontrado es eficaz para detectar AHEs en series de tiempo de presión arterial media (MAP, por sus siglas en Inglés) y la segunda en validar el modelo en un escenario de flujo continuo de datos para detección temprana de AHEs. La metodología para la experimentación se muestra en la Fig. 5.1.

Los datos utilizados en la experimentación se obtienen desde eSalud-MAPDB, los cuales pasan por una etapa de preparación en donde se codifican de acuerdo a la representación establecida en la Subsección 4.8.1. Ya que se tienen datos codificados en vectores característica, se evalúan con el modelo en las etapas de la experimentación. Como resultado se obtienen métricas de validación

como: porcentaje de error de estimación entre la etiqueta estimada (\hat{y}) y la etiqueta real (y) de los vectores, además se obtienen métricas de clasificación.

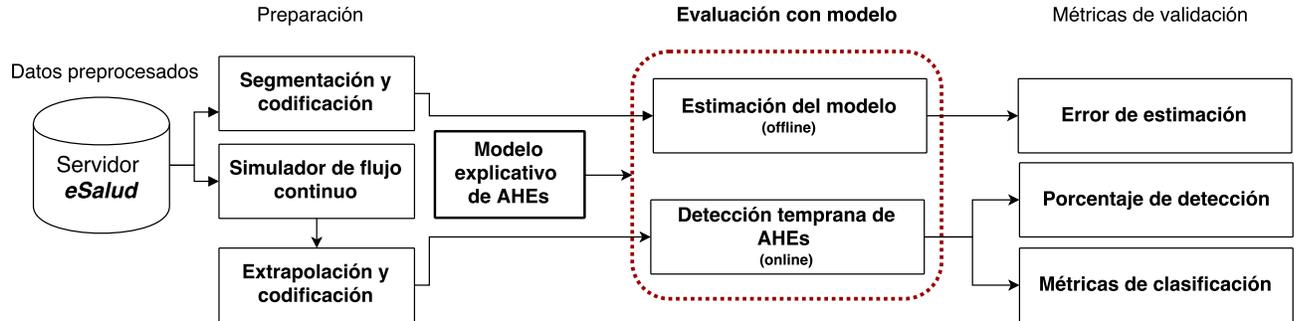


Figura 5.1: Metodología para la evaluación experimental del modelo.

5.3 Experimentación fuera de línea

En esta fase de la experimentación se evalúa el rendimiento del modelo en detección de AHEs con el propósito de garantizar que el modelo que se integre a un escenario de flujo continuo de MAP sea eficaz. A continuación se detallan los experimentos realizados durante esta fase.

- Estimación del modelo.** Durante esta experimentación se utilizan 327,922 segmentos de cinco minutos y 163,849 segmentos de 10 minutos de MAP, debido a que son los tamaños de segmento que mejor representan el problema (ver Subsección 4.8.1). Con etiqueta $y = 1$, se tienen 12,602 segmentos de 5 minutos y 3,154 segmentos de 10 minutos, en cuanto $y = 0$ se tienen 315,320 de 5 minutos y 160,695 de 10 minutos. Cada segmento es codificado y evaluado con el modelo lo que devuelve las etiquetas estimadas \hat{Y} de cada segmento, además se calculan las etiquetas reales Y obtenidas con las reglas de etiquetado definidas en la Subsección 4.8.1. El porcentaje de error de estimación, por tamaño de segmento, se obtiene de acuerdo a la siguiente expresión:

$$error_m = \frac{\sum_{i=0}^{t_m} |\hat{Y}_i - Y_i|}{t_m} \times 100 \quad (5.1)$$

donde \hat{Y} son las etiquetas estimadas por el modelo, Y las etiquetas calculadas con las reglas establecidas y t el total de segmentos de longitud m .

En la Fig. 5.2 se muestran los porcentajes de error para cada tamaño de segmentación considerado, en el caso de cinco minutos el 3.91% de las etiquetas estimadas es incorrecta y en segmentos de 10 minutos el error de estimación es del 16.49%.

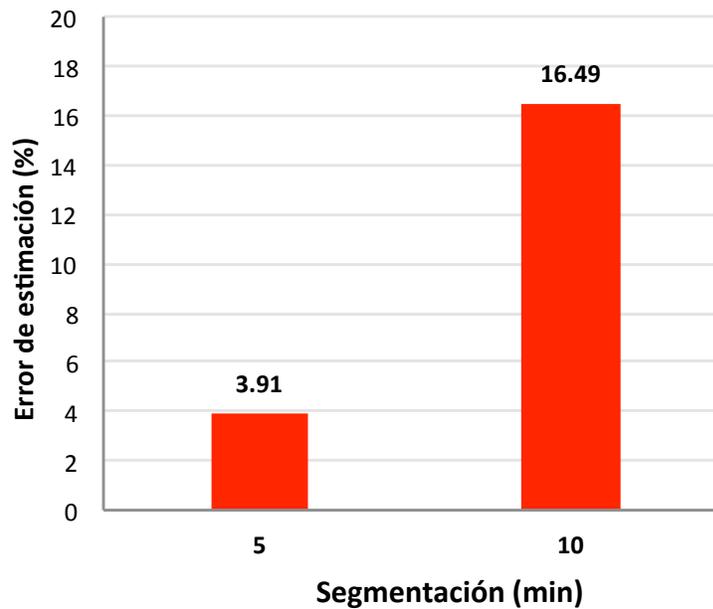


Figura 5.2: Error de estimación por modelo de AHEs.

Los resultados obtenidos de este experimento muestran que el modelo tiene menor error al evaluar segmentos de cinco minutos, ya que la mayoría de las etiquetas estimadas coinciden con las reales; sin embargo, también se debe evaluar que el modelo identifique correctamente los intervalos con AHEs en las series de tiempo, lo cual se realiza a continuación.

- **Detección de AHEs.** Para realizar esta experimentación se han usado los segmentos de cinco y 10 minutos, de acuerdo a lo señalado en la Subsección 4.8.1. Cada segmento es codificado y evaluado con el modelo (ver Fig. 5.3). El porcentaje de acierto es obtenido de acuerdo a los intervalos de AHEs identificados en eSalud-MAPDB, si en los intervalos con AHEs el valor de \hat{y}

es igual a 1, el episodio se cuantifica como detectado. Al evaluar cuántos, de los 738 episodios identificados, fueron detectados por el modelo, se han obtenido porcentajes de detección de 20.89% para segmentos de cinco minutos y 98.92% para segmentos de 10 minutos (ver Fig. 5.4).

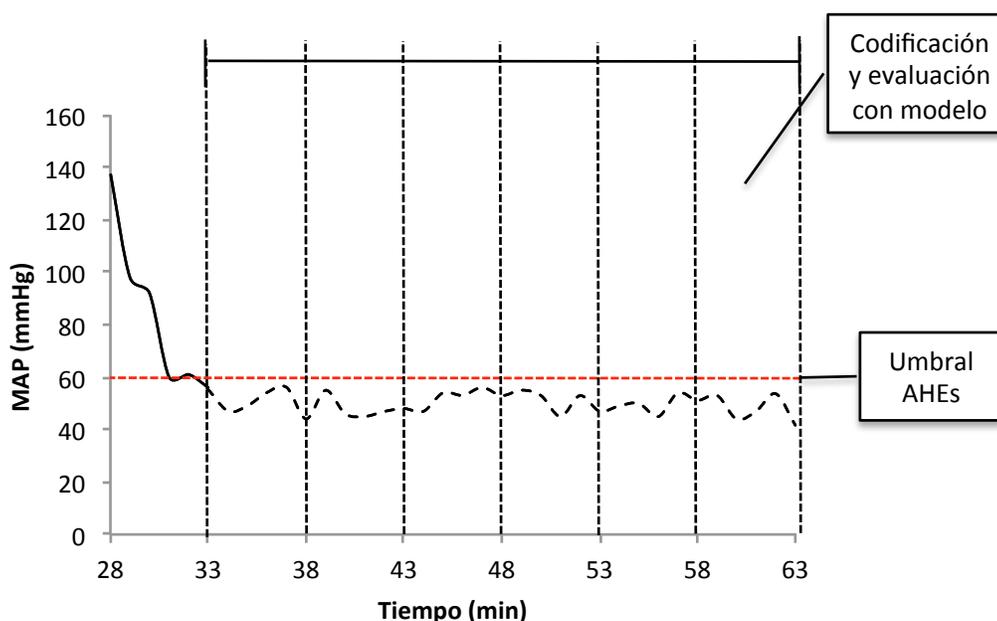


Figura 5.3: Segmentación de serie de tiempo en el intervalo de un AHE.

En contraste con el error de estimación, los segmentos de 10 minutos obtienen mejor porcentaje de detección de AHEs. Los segmentos de cinco minutos, a pesar de tener un bajo error de estimación obtienen un porcentaje de detección de AHEs muy bajo, debido a que estos segmentos no son etiquetados correctamente ($\hat{y} = 1$) en los intervalos con AHEs. De acuerdo a estos resultados, es conveniente considerar los segmentos de 10 minutos para la siguiente etapa de experimentación donde se evalúa la detección temprana de AHEs.

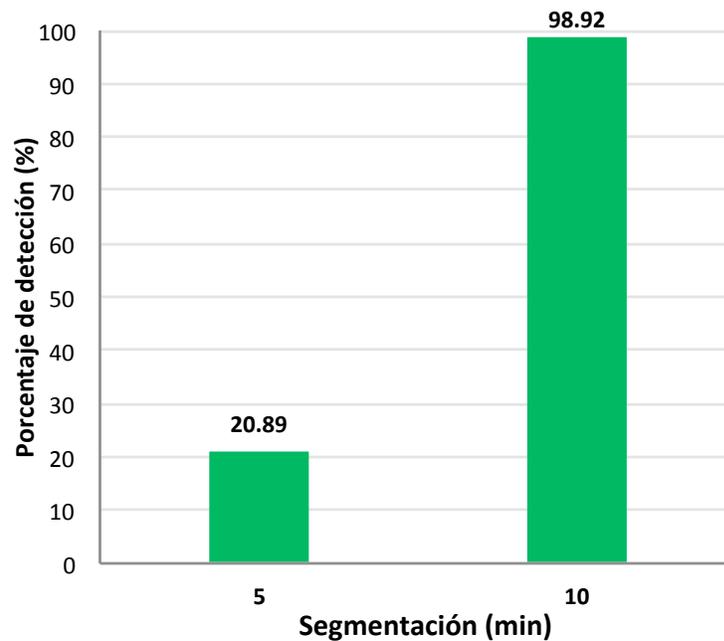


Figura 5.4: Porcentaje de detección de AHEs fuera de línea.

5.4 Experimentación en línea

Para evaluar el rendimiento del modelo explicativo de AHEs, en la fase en línea se evalúa el porcentaje de detección temprana de AHEs y se obtienen métricas de clasificación. Para ello, al modelo se le proporcionan segmentos pertenecientes a una ventana de predicción (P) con un valor fijo de 10 minutos de acuerdo a lo encontrado en la experimentación fuera de línea. Tales muestras predichas, debido a que sólo se conoce el comportamiento previo, se generan a partir de la extrapolación de las observaciones previas (O), la cantidad de muestras a extrapolar va en función de P y una antelación entre O y P denotada como G . El modelo se encarga de evaluar P , con el fin de estimar si existe o no un futuro AHE (ver Fig. 5.5).

El proceso de extrapolación a partir de O consiste en comparar tales observaciones con un conjunto de plantillas almacenadas en eSalud-MAPDB, las cuales incluyen comportamientos de series de tiempo correspondientes a AHEs y sin AHEs. Dicha ventana de observación se caracteriza

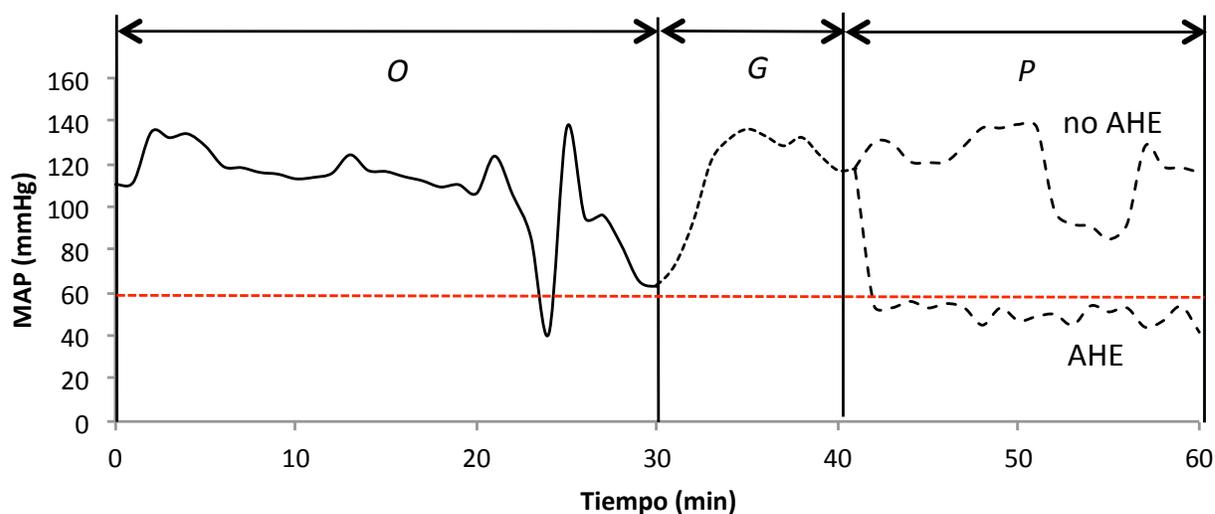


Figura 5.5: Ventana de observación O y segmento extrapolado ($G+P$) con series correspondientes a AHEs y no AHEs.

estadísticamente con valores de media (μ) y desviación estándar (σ), estos valores pasan por una función de similitud basada en la distancia Euclidiana para seleccionar la plantilla más similar. Posteriormente, se obtienen muestras extrapoladas por medio de un modelo autoregresivo integrado de promedio móvil (ARIMA, por sus siglas en Inglés), el cual modela la tendencia de O . Finalmente, se generan los valores de P aplicando promedio ponderado entre la plantilla más similar y las muestras extrapoladas por ARIMA (ver Fig. 5.6).

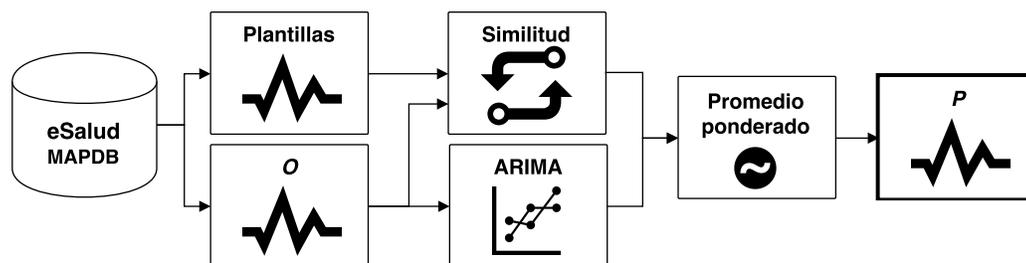


Figura 5.6: Proceso de extrapolación a partir de O para generar P .

Esta lógica ha sido implementada en un prototipo de simulación de flujo continuo de MAP en donde se integra el modelo matemático con el fin de evaluarlo en un escenario que se asemeje más a un entorno real donde se implementa un CDSS. En la simulación de flujo continuo, las muestras

recibidas de la base de datos van conformando la serie de tiempo de un paciente en observación, una vez que se reciben las O muestras de la ventana de observación se generan las P muestras de la ventana de predicción, para evaluarla con el modelo y lograr la detección temprana (antes de que ocurra el AHE). El diseño y funcionamiento del simulador se describen en el Apéndice C.

De acuerdo al proceso de extrapolación descrito y a los dos enfoques de segmentación de datos mostrados en la Sección 3.1, a continuación se muestran los experimentos y resultados obtenidos.

- **Detección temprana de AHEs ($G = 0$).** La detección temprana de AHEs sin considerar antelación, consiste en evaluar el segmento de P muestras extrapoladas a partir de las O muestras observadas considerando un valor de G igual a cero. Los valores en P son codificados y evaluados con el modelo. La experimentación realizada consistió en tomar los segmentos previos a los 738 AHEs existentes en la base de datos y 738 segmentos que no pertenecen a series con AHEs, utilizando valores de O : 10, 15, 20, 25 y 30 minutos. De esta experimentación se han obtenido métricas de clasificación como exactitud (ACC), sensibilidad (SE) y especificidad (SP).

A partir de los experimentos se han obtenidos los resultados mostrados en la Tabla 5.2, donde se varía el tamaño de O .

Tabla 5.2: Métricas de clasificación en detección temprana de AHEs con $G = 0$.

O	ACC	SE	SP
10	81.78 %	63.85 %	99.71 %
15	86.14 %	92.08 %	81.36 %
20	88.85 %	93.31 %	82.13 %
25	88.49 %	93.44 %	81.54 %
30	92.89 %	94.58 %	91.20 %

Se puede observar que los segmentos con longitud mayor obtienen mejores resultados en cada métrica, ya que se tiene mayor cantidad de datos históricos de la variable fisiológica. Con 30 minutos de observación se ha alcanzado una exactitud del 92.89% y un porcentaje de detección de AHEs del 94.58%, este porcentaje se ilustra en la Fig. 5.7. Con base en estos

resultados se comprueba que el modelo es capaz de detectar de manera temprana AHEs, sin considerar antelación mayor a cero minutos.

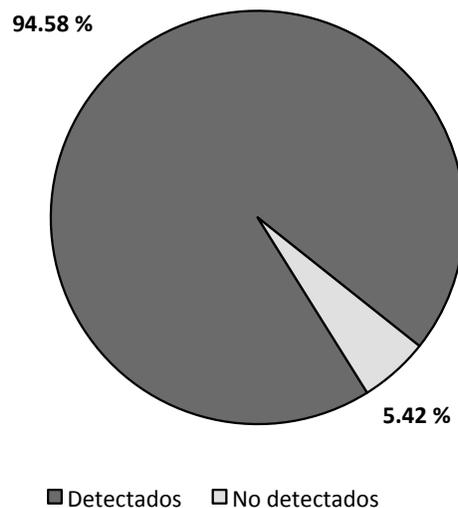


Figura 5.7: Porcentaje de detección de AHEs (SE) por el modelo con $G = 0$.

- **Detección temprana de AHEs ($G > 0$).** La detección temprana de AHEs considerando ventana de antelación, consiste en obtener las muestras correspondientes al segmento $G+P$ a partir de O y evaluar P para estimar si existe o no un AHE. De igual manera, se utilizan los 738 segmentos previos a los AHEs y 738 segmentos no AHEs de eSalud-MAPDB.

Para esta experimentación los valores de O y G van desde 10 a 30 y de 0 a 60, respectivamente. En la Fig. 5.8 se muestra la evolución de la exactitud (ACC) al aumentar el valor de O . Cada línea en la gráfica representa los diferentes valores de G , donde se han incluido los resultados con $G = 0$ y se observa que con este valor del parámetro G la exactitud se mantiene alta, sin embargo, al incrementar su valor la exactitud decae debido a que se debe generar una extrapolación más grande. En la Fig. 5.9 se muestra el promedio por cada tamaño de G , donde se aprecia de manera más clara la tendencia que sigue la exactitud al aumentar el valor de lo

observado. Los mejores valores obtenidos cuando $G > 0$, en el caso de la exactitud se obtienen al establecer $G = 10$ y $O = 30$, consiguiendo 86.21% de exactitud.

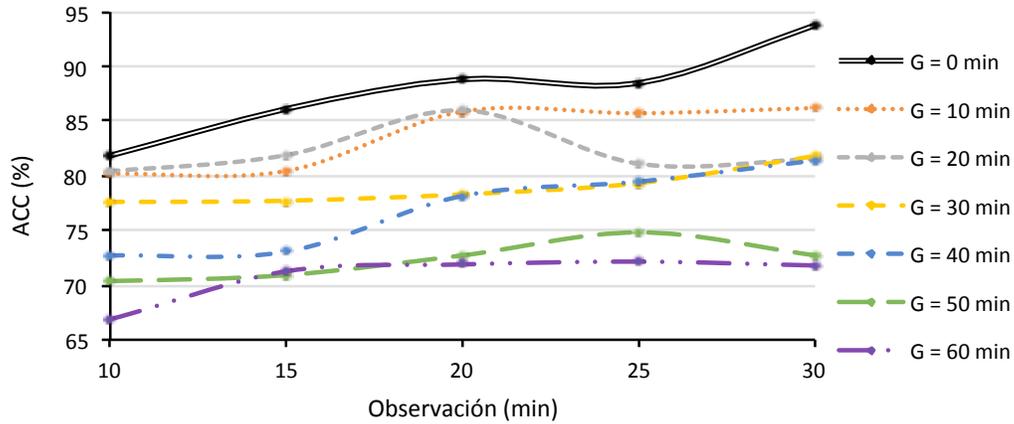


Figura 5.8: Exactitud al aumentar el tamaño de O considerando diferentes valores de G .

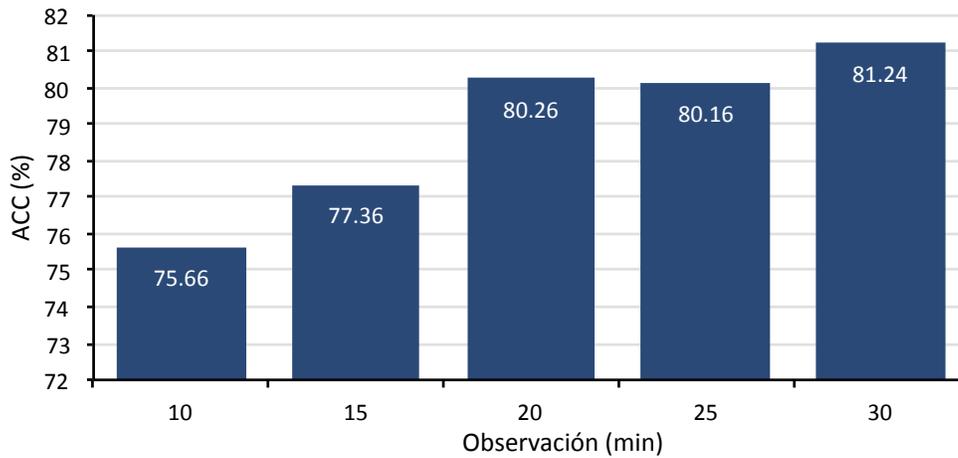


Figura 5.9: Promedio de exactitud en cada tamaño de O considerado.

Igualmente se ha evaluado el porcentaje de AHEs detectados, lo que también se conoce como sensibilidad (SE). Al igual que en la exactitud, este valor aumenta según las muestras observadas y decrece al aumentar la antelación. En la Fig. 5.10 se muestra el promedio de sensibilidad en cada valor de O considerado. De manera individual, en la Fig. 5.11 se muestran los valores de sensibilidad con diferentes valores de G , donde al aumentar el valor de O la

tendencia de la sensibilidad aumenta ligeramente.

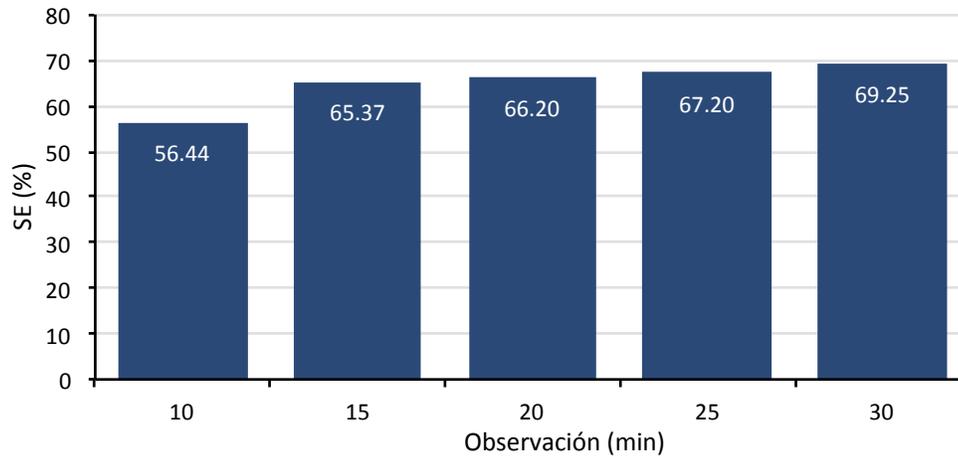


Figura 5.10: Promedio de sensibilidad en cada tamaño de O considerado.

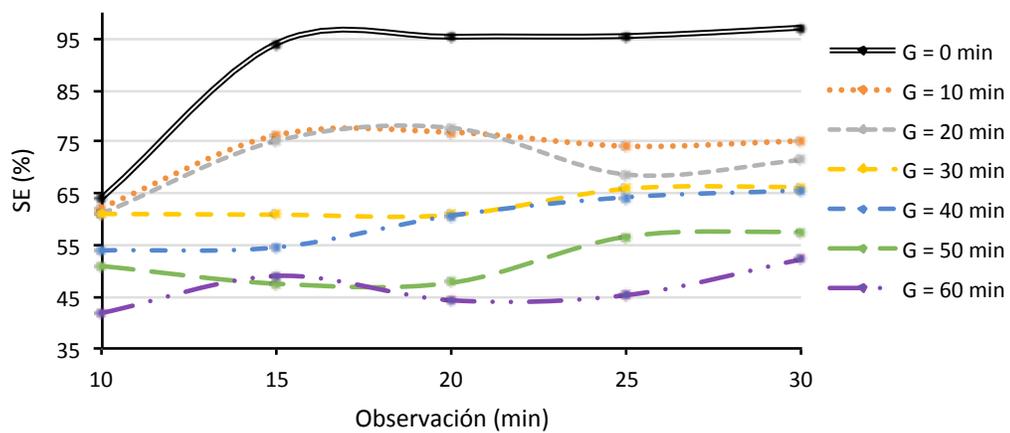


Figura 5.11: Sensibilidad al aumentar el tamaño de O considerando diferentes valores de G .

También, para evaluar el rendimiento del modelo al detectar AHEs con un valor de G más grande, se muestra en las Fig. 5.12 y 5.13 la tendencia de la exactitud al tener mayor antelación. Dicho valor decae al aumentar la antelación de la predicción.

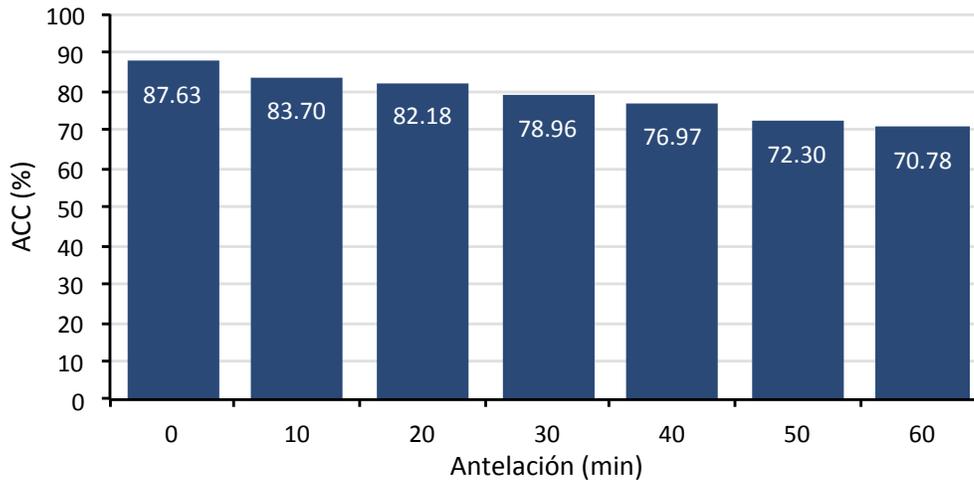


Figura 5.12: Promedio de exactitud en cada tamaño de G considerado.

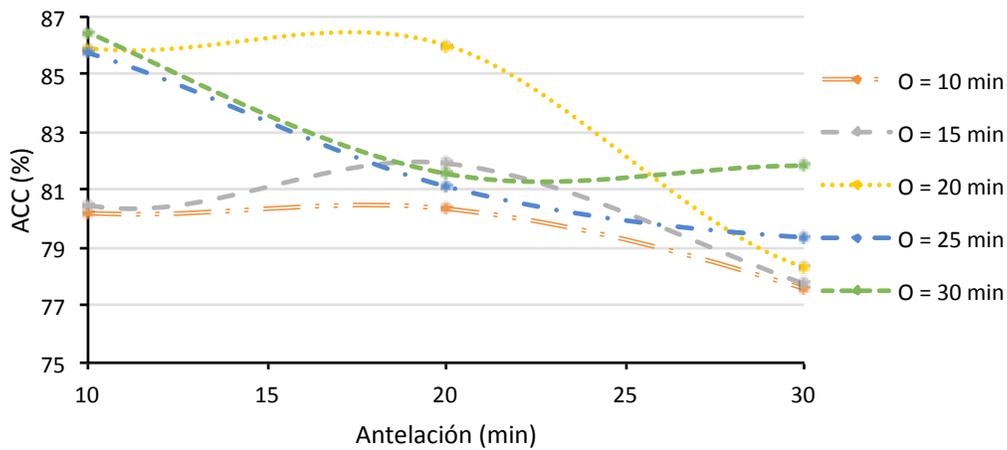


Figura 5.13: Exactitud al aumentar el tamaño de G considerando diferentes valores de O .

Asimismo, considerando el porcentaje de detección de AHEs, en la Fig. 5.14 se muestra la tendencia de la sensibilidad al aumentar el valor de G , el cual decae entre más grande sea la antelación, debido a que el AHE a detectar se encuentra en un intervalo más lejano a lo observado. El promedio de sensibilidad por cada tamaño de G es mostrado en la gráfica de la Fig. 5.15.

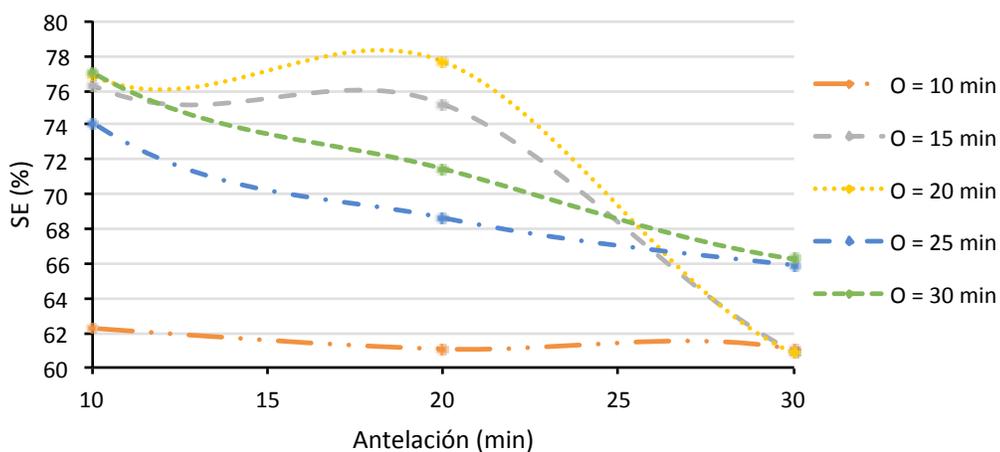


Figura 5.14: Sensibilidad al aumentar el tamaño de G considerando diferentes valores de O .

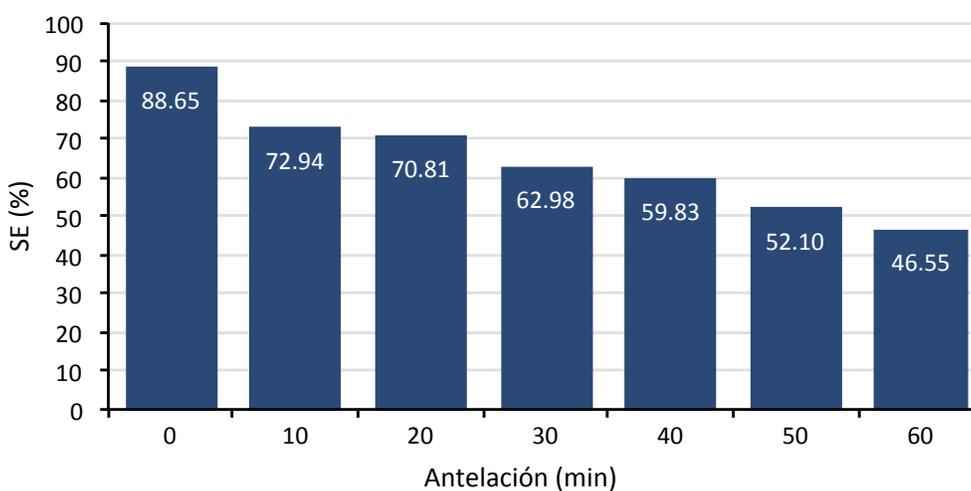


Figura 5.15: Promedio de sensibilidad en cada tamaño de G considerado.

Los mejores resultados, al tener un valor de $G > 10$ son alcanzados utilizando $G = 10$ y $O = 30$, detectando el 77.02% de los AHEs evaluados con una exactitud de 86.21%. Sin embargo, al comparar estos resultados con los obtenidos con $G = 0$, se observa una reducción en la detección de AHEs como se aprecia en la Fig. 5.16, debido a que entre más antelación exista para detectar el episodio es más complicado estimar su ocurrencia, tal y como se observa en la Fig. 5.15.

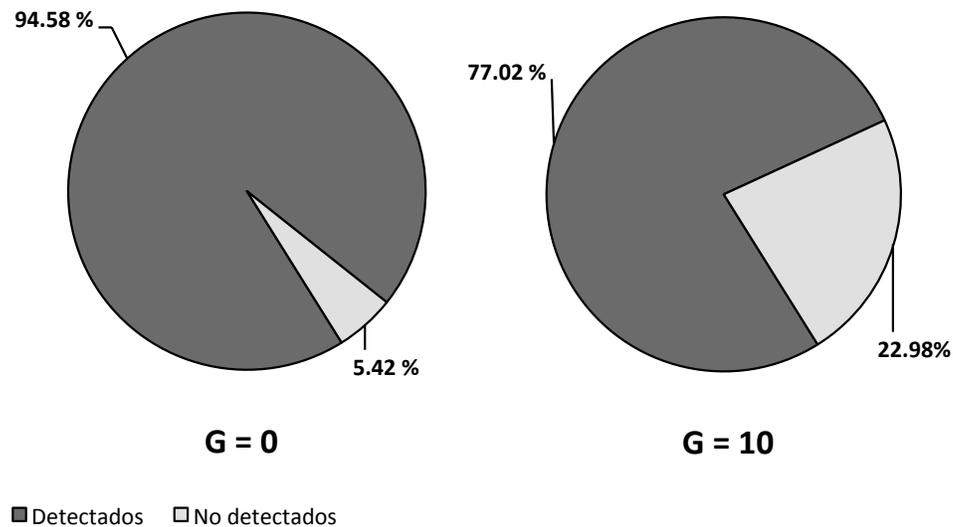


Figura 5.16: Porcentaje de detección de AHEs ($G = 0$ vs. $G = 10$).

También se ha calculado una métrica llamada coeficiente de correlación de Matthews (MCC, por sus siglas en Inglés), la cual es una medida de asociación entre variables para clasificación binaria [56]. Esta métrica considera el desbalanceo de clases, lo cual sucede en el conjunto de datos para prueba utilizado (15,756 con $y = 1$ y 476,015 con $y = 0$). En el caso de considerar un valor de O de 30 minutos y de $G = 0$ se ha obtenido un MCC de **0.7952** y al aumentar G a 10 este se ha reducido a **0.6201**. Ambos valores son considerados buenos resultados, ya que para valores mayores a 0.70 se considera una relación positiva muy fuerte y valores de 0.40 a 0.69 demuestran una relación positiva fuerte [79].

5.5 Comparativa con trabajos relacionados

De acuerdo a los trabajos descritos en el estado del arte, los cuales hacen uso de un conjunto de datos de PhysioNet para un concurso de cómputo en cardiología [58], se realiza experimentación para evaluar el rendimiento del modelo matemático encontrado y poder

Tabla 5.3: Resultados obtenidos en el conjunto de datos A.

Caso	Real	Estimada
1	1	1
2	1	1
3	0	0
4	1	1
5	0	0
6	0	0
7	0	1
8	0	0
9	1	1
10	1	1

obtener una comparativa con los trabajos relacionados. Para ello se ha seguido la lógica de extrapolar ventanas de observación y evaluar con el modelo de AHEs las ventanas de predicción generadas.

Este conjunto de datos, recolectado y establecido por PhysioNet, se conforma de dos partes, el primero (conjunto de datos A) cuenta con 10 series de MAP con 4,823 minutos de observaciones, el segundo (conjunto de datos B) cuenta con 40 series con un total de 11,757 minutos. El objetivo en ambos conjuntos es evaluar cada serie como un paciente en observación y detectar de manera temprana un AHE que ocurrirá posterior a tales observaciones.

La experimentación consistió en tomar todas las observaciones de cada caso como O y por medio de ellas generar las muestras predichas P para evaluarlas con el modelo de AHEs encontrado. Como resultado, en el conjunto de datos A se estimaron correctamente 9 de 10 etiquetas, las cuales se muestran en la Tabla 5.3 y en el conjunto de datos B, 38 de 40 casos se etiquetaron correctamente, mostrados en la Tabla 5.4 (las filas resaltadas muestran los casos con estimación errónea).

Con estos resultados, se han obtenido métricas de clasificación para cada conjunto y de manera general considerando los 50 casos de prueba de ambos conjuntos. En la Tabla 5.5 se muestran estas métricas, donde la exactitud general es de 94% y el porcentaje de detección de AHEs

Tabla 5.4: Resultados obtenidos con el conjunto de datos B.

Caso	Real	Estimada
1	0	0
2	1	1
3	1	1
4	0	0
5	0	0
6	0	0
7	1	1
8	0	0
9	1	1
10	0	0
11	0	0
12	0	0
13	0	0
14	1	1
15	0	0
16	0	0
17	1	1
18	1	1
19	0	0
20	0	0
21	0	0
22	1	1
23	1	1
24	1	1
25	1	1
26	0	0
27	0	0
28	0	0
29	0	0
30	0	0
31	0	1
32	0	1
33	0	0
34	1	1
35	0	0
36	0	0
37	0	0
38	1	1
39	1	1
40	0	0

del 100%. A partir de estos valores se realiza la comparativa con los trabajos relacionados, sin embargo, es necesario mencionar que la comparativa no es del todo equitativa, debido a que como se ha mencionado (ver Sección 3.4), la mayoría de las propuestas hechas en cada trabajo no consideran tareas de preprocesamiento adecuadas y se limitan a modelar un conjunto de datos reducido. No obstante, los resultados obtenidos demuestran que el modelo de AHEs que se genera en el presente trabajo es competitivo ya que iguala o mejora las métricas de clasificación obtenidas en trabajos relacionados que sólo utilizan la MAP para detección temprana de AHEs (ver Tabla 5.6).

Tabla 5.5: Métricas de clasificación con datos de concurso PhysioNet.

Métrica	Conjunto A	Conjunto B	General
ACC	90.00%	95.00%	94.00%
SENS	100.00%	100.00%	100.00%
ESP	80.00%	92.31%	90.32%

Tabla 5.6: Comparativa con trabajos relacionados.

Trabajo	SE	ESP	ACC
Rocha <i>et al.</i> 2011 [66]	94.74%	93.55%	94.00%
Jiang <i>et al.</i> 2016 [42]	92.00%	91.66%	91.89%
Bhattacharya <i>et al.</i> 2014 [5]	94.00%	95.00%	94.00%
Enfoque propuesto	100.00%	92.31%	94.00%

5.6 Resumen

En este capítulo se ha descrito la evaluación experimental del modelo de AHEs. En primer instancia, una evaluación fuera de línea para validar la eficacia del modelo al detectar AHEs en

series de tiempo en donde se obtuvo un 98.92% de porcentaje de detección de estos episodios. Posteriormente, de acuerdo a la metodología planteada (ver Fig. 1.1), en la etapa dos se evalúa el desempeño del modelo para detectar de manera temprana AHEs considerando un escenario de flujo continuo, en donde se desarrolló un prototipo de simulación que emula lecturas de MAP mediante la base de datos eSalud-MAPDB y proporciona una ventana de observación a partir de la cual por medio de una técnica de extrapolación se genera una ventana de predicción, la cual se evalúa con el modelo para detectar de manera temprana AHEs, de donde se obtuvieron porcentajes de detección de AHEs de 94.58% sin considerar antelación y de 77.02% al aumentar la antelación a 10 minutos. Además se ha experimentado con conjuntos de datos utilizados en trabajos relacionados aplicando el modelo matemático de AHEs encontrado en este trabajo en donde utilizando métricas de clasificación se ha igualado o mejorado sus propuestas en términos de exactitud y sensibilidad (ver Tabla 5.6).

6

Conclusiones y trabajo futuro

En este capítulo se presentan las conclusiones, contribuciones y limitaciones del trabajo de tesis realizado. Asimismo, a partir de los resultados obtenidos se identifican posibles líneas de trabajo futuro que complementarían el trabajo.

6.1 Conclusiones

En la presente tesis se ha abordado el problema de la detección temprana de episodios hipotensivos agudos (AHEs), mediante una metodología que incluye preprocesamiento de datos provenientes de una base de datos especializada, un modelo matemático de AHEs y considerando un escenario de flujo continuo de datos.

- **Proceso de aprendizaje.** La parte medular del proyecto es el modelo encontrado, el cual se obtuvo por medio de un proceso evolutivo utilizando un algoritmo genético ecléctico (EGA) el cual obtuvo coeficientes y potencias de una función polinomial que representa el fenómeno.

El buen rendimiento del algoritmo se debe a que este no explora todo el espacio de búsqueda, sino que, a través de individuos generados de manera aleatoria optimiza un valor de aptitud que en este caso fue el coeficiente de determinación (R^2), hasta encontrar el individuo óptimo en dado número de generaciones.

- **Experimentación.** La propuesta desarrollada cumple con el objetivo de detectar de manera temprana AHEs, al detectar el 94.58% de los AHEs evaluados antes de que ocurran sin considerar antelación y el 77.02% al contar con 10 minutos de antelación. También, se logra igualar o mejorar los resultados al utilizar los datos de trabajos relacionados (ver Tabla 5.6). Sin embargo, existen trabajos que consideran más variables fisiológicas como el de M. Abbasinia *et al.* 2016 [1] donde alcanzan una exactitud del 96.3% contra el 94% alcanzado por el enfoque propuesto, por lo que a futuro se considera utilizar más variables para lograr mejorar los resultados obtenidos (ver Sección 6.4).
- **Antelación de AHEs.** Se observó una reducción en el rendimiento del modelo al tratar de detectar AHEs con mayor antelación, esto debido a que la predicción de la serie se vuelve menos precisa al tratar de estimar segmentos que se encuentran en un futuro más lejano. Por ejemplo, al considerar una antelación de una hora se obtuvo una exactitud de 71.18% comparada con el 89.66% obtenido sin considerar antelación.

6.2 Contribuciones

De acuerdo a los trabajos relacionados y los resultados obtenidos a partir de la evaluación experimental, el desarrollo realizado contribuye al estado del arte con los siguientes puntos:

- **Método para preprocesamiento de series de tiempo de presión arterial media.** Esto permite obtener datos de calidad para el proceso de aprendizaje, lo que posibilita encontrar un modelo que caracterice mejor el fenómeno a tratar.

- **Modelo matemático de AHEs.** La caracterización matemática del fenómeno permite conocer el procedimiento para detectar AHEs en los datos y encontrar relaciones entre la ocurrencia de un AHE y variables explicativas de las que pudiera depender dicha ocurrencia. En el presente trabajo se ha logrado hasta un 94.58% de detección de AHEs aplicando dicho modelo encontrado.

- **Evaluación de modelo de AHEs considerando flujo continuo de datos.**

La integración del modelo de AHEs en un escenario de flujo continuo se ha realizado mediante la implementación de un prototipo de simulación de MAP, la validación de este prototipo se ha hecho a partir de la extrapolación de las observaciones que conforman una ventana de observación O , generando una ventana de predicción P y considerando una antelación G . Logrando un porcentaje de detección temprana de AHEs del 77.02% considerando 10 minutos de antelación.

6.3 Dificultades y limitaciones

El desarrollo del proyecto de detección temprana de AHEs ha incluido diferentes etapas partiendo de una base de datos especializadas hasta encontrar un modelo matemático que caracterice el fenómeno. En el proceso se han encontrado diferentes dificultades las cuales se enlistan a continuación:

- **Datos clínicos.** El área médica es uno de los campos más delicados dentro de la investigación debido al tipo de datos que se manejan. Estos datos, al pertenecer a pacientes, pueden incluir información personal y clínica que debe ser tratada con ética y sin vulnerar la integridad de la persona. En consecuencia, se ha encontrado una escasez en la disponibilidad de datos especializados debido a que de los trabajos desarrollados en el área solo algunos dejan disponibles los datos recolectados. Esto representa un obstáculo en el desarrollo de propuestas

computacionales para resolver problemas clínicos, el cual puede compensarse al integrar sistemas informáticos en salas hospitalarias que permitan recolectar datos clínicos para ser almacenados y utilizados en futuros desarrollos.

- **Preprocesamiento de datos.** La base de datos utilizada en el proyecto (MIMIC II) cuenta con series de tiempo de presión arterial que fueron utilizadas para el desarrollo y validación de la propuesta. Sin embargo, estas presentaban observaciones irreales para un paciente y datos faltantes dentro de las series. Para subsanar esta dificultad, se tuvieron que realizar tareas de preprocesamiento antes de iniciar el proceso de aprendizaje para encontrar el modelo de AHEs, lo que dio como resultado series de tiempo consistentes para la representación adecuada del fenómeno.
- **Proceso de aprendizaje.** Para encontrar un modelo explicativo de los AHEs se utilizó una técnica de análisis de regresión llamada MPR, la cual genera términos en función de la cantidad de variables independientes y el grado de regresión. En el presente problema, con un grado de regresión de 3 se utilizan 1,024 términos, lo que representa un problema computacional costoso. Debido a esto, el proceso de aprendizaje se representó como un problema de optimización y se utilizó el EGA que encuentra los términos del modelo polinomial sin explorar todo el espacio de búsqueda.

De acuerdo al alcance y restricciones del desarrollo del proyecto de tesis, se enlistan las siguientes limitaciones:

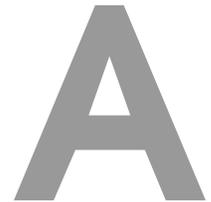
- **Generalización del modelo.** Debido a que el entrenamiento del modelo está basado en un conjunto de datos proveniente de un grupo de pacientes específico (adquiridos en el Centro Médico Beth Israel Deaconess), es posible que el desempeño del modelo se deteriore al utilizar datos con propiedades y condiciones diferentes a las utilizados en el proceso de aprendizaje. Sin embargo, de acuerdo a la metodología propuesta, es posible integrar nuevos datos para reentrenar el modelo, aplicando tareas de preprocesamiento adecuadas para estos nuevos datos.

- **Simulador de flujo continuo.** Actualmente las observaciones de MAP que alimentan al prototipo de simulación son las almacenadas en eSalud-MAPDB en donde se encuentran datos preprocesados, los cuales no consideran todas las posibles condiciones de un entorno real como ruido o segmentos faltantes.
- **Extrapolación de ventanas de observación.** La extrapolación de la ventana de observación, se realiza por medio de plantillas y un modelo ARIMA, sin embargo, otro posible enfoque podría ser el mejorar dicha extrapolación en aras de obtener una mejor predicción de la serie y evaluar la serie extrapolada de acuerdo a una definición de AHEs.

6.4 Trabajo futuro

El trabajo desarrollado ha incluido diferentes etapas para lograr los resultados obtenidos, detectar de manera temprana AHEs y desarrollar un prototipo de simulación de flujo continuo. Sin embargo, se encuentran posibles áreas de oportunidad para mejorar o enriquecer la propuesta:

- **Incluir más signos vitales.** Algo que se puede explorar para enriquecer el conjunto de datos que se utiliza para modelar los AHEs, es el considerar otras variables fisiológicas con el fin de encontrar una correlación entre ellas y los episodios, para caracterizarlos de mejor manera.
- **Integrar el modelo a un entorno real.** Posterior a la validación en un entorno de simulación, etapas futuras en el desarrollo del proyecto consideran la integración del modelo en un entorno real con observaciones obtenidas de monitores de signos vitales. De igual manera, los datos nuevos recabados permitirían retroalimentar el modelo y generalizar más el fenómeno.



Algoritmo genético ecléctico

El Algoritmo Genético Sencillo (GA) [38] mencionado con frecuencia en la literatura deja abiertos los valores óptimos de, al menos, los siguientes parámetros:

- Probabilidad de cruce (P_c).
- Probabilidad de mutación (P_m).
- Tamaño de la población.

Además, la convergencia prematura y lenta también son de primordial importancia. En este sentido, EGA incorpora lo siguiente:

1. Elitismo total sobre el último conjunto de soluciones de Θ candidato. Dado que, por iteración t , el número de soluciones probadas es Θt , el conjunto de candidatos en dicha generación consta de las mejores Θ soluciones (individuos).

2. Selección determinista, contrario al operador de selección proporcional tradicional. Este esquema hace hincapié en la variedad genética al imponer una estrategia que impone el cruce de individuos. Después de ordenar la aptitud de los individuos, del mejor al peor, el $i^{\text{ésimo}}$ individuo se combina con el individuo $(\Theta - i)^{\text{ésimo}}$.
3. La cruce se realiza con una probabilidad P_c . La cruce anular hace que esta posición de operación sea independiente y permite la búsqueda imparcial de bloques de construcción, una característica distintiva de los GAs.
4. La mutación se realiza con probabilidad P_m . La mutación es uniforme y por lo tanto se mantiene a niveles muy bajos. Para fines de eficiencia, no se trabaja con probabilidades de mutación para cada bit independiente. En su lugar, se trabaja con el número esperado de mutaciones que, estadísticamente es equivalente a calcular las probabilidades de mutación para cada bit. Por lo tanto, el número esperado de mutaciones se calcula a partir de $\ell * \Theta * P_m$, donde ℓ es la longitud del genoma en bits y Θ es el número de individuos en la población.

A continuación se presenta el pseudo-código del algoritmo genético ecléctico (EGA):

Algoritmo 2 Algoritmo Genético Ecléctico

Datos: Θ =Número de soluciones candidatas $C=\emptyset$, Conjunto de soluciones candidatas $c_i=0$, el $i^{\text{ésimo}}$ candidato $\vec{f}=\emptyset$, Arreglo con la aptitud de las soluciones de los candidatos P_c =Probabilidad de cruza P_m =Probabilidad de mutación ℓ =Longitud del individuo $b2m=\ell * \Theta * P_m$ número de bits a mutar**Resultado:** El candidato (individuo) que codifica la solución óptima de un problema dado
Genera un conjunto aleatorio C de soluciones candidatas cuya longitud es de ℓ . $C=\text{inicialización}(\Theta, \ell)$ Determinar la aptitud para cada $c_i \in C$ basada en la función objetivo: $f=\text{evaluar}(C)$

Ordenar los candidatos del mejor al peor basándose en su valor de aptitud:

 $\text{ordenar}(C, f)$ **mientras** no se cumplan los criterios de convergencia **hacer** **duplicar**(C) $bottom=2 * \Theta$ **para** $i = \Theta$ hasta $2 * \Theta$ **hacer** Generar un número aleatorio R **si** $R < P_c$ **entonces** **cruza**(c_i, c_{bottom}) **fin** $bottom=bottom-1$ **fin**Mutar la población en $b2m$, bits seleccionados aleatoriamente: **mutar**(C) $f=\text{evaluar}(C)$ **ordenar**(C, f) Eliminar los peores Θ individuos de C $C=\text{remove}(C)$ **fin**Retornar el top-1 de C

B

Diseño relacional de conjunto de datos

A partir del preprocesamiento realizado a los datos se han generado varias versiones del conjunto de datos desde la versión inicial hasta llegar a una versión final donde se encuentran series de tiempo con suficientes muestras, sin valores atípicos y sin datos faltantes, con un total de 626 series de tiempo. La versión final ha sido estructurada en un modelo entidad-relación (ver Fig. B.1) al que hemos llamado eSalud-MAPDB y que permite almacenar los datos en una base de datos SQL con el fin de mantener una modularidad y escalabilidad del sistema para que al actualizar la fuente de datos no se requieran hacer cambios a nivel de la aplicación que consulte dichos datos. A continuación se describen las tablas y campos contenidos en la base de datos:

- **Tabla metadata:** Contiene los datos que describen a las series de tiempo almacenadas y a los pacientes a los que corresponden.
- **Tabla series:** Contiene las muestras de las series de tiempo y su índice en el tiempo (t).
- **Tabla AHEs:** Contiene los datos de los AHEs identificados en las series de tiempo, su tamaño,

índices de inicio y fin, además del valor de la definición probabilística.

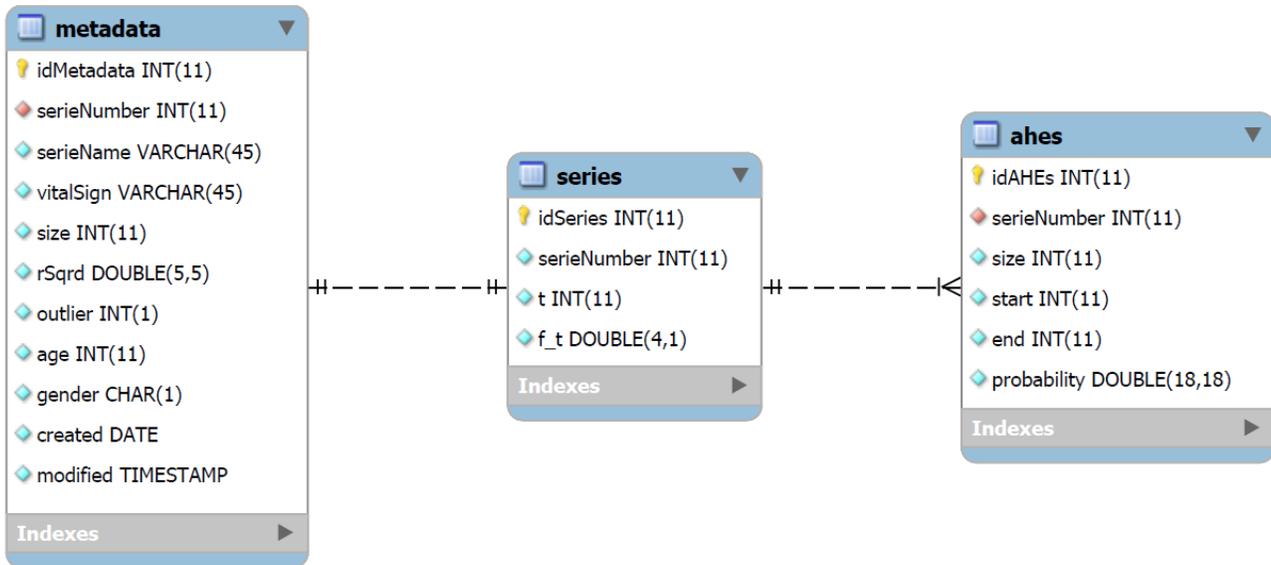
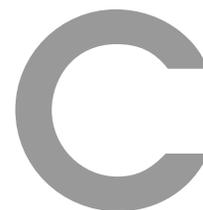


Figura B.1: Diagrama del modelo entidad-relación del conjunto de datos final.



Prototipo de simulador de flujo continuo

La interfaz gráfica del simulador de flujo continuo (ver Fig. C.1), el cual consta de tres componentes principales, los cuales se describen a continuación:

- **Panel de configuración (A):** Conjunto de componentes gráficos que sirven para configurar parámetros de simulación como el número de serie a simular proveniente de eSalud-MAPDB, los minutos asignados para la ventana de observación, de antelación y la de predicción.
- **Gráfica de muestras (B):** Es un componente donde se muestra un gráfico xy donde eje x represente al tiempo en minutos y el eje y representa el valor medido de MAP (mmHg). De acuerdo a los parámetros establecidos en la gráfica se muestran las series correspondientes a la ventanas de observación, antelación y predicción.
- **Panel de control (C).** Es un conjunto de componentes que sirven para controlar la simulación, para iniciarla, pausarla o continuarla, detenerla y configurar la velocidad de simulación.

Adicionalmente se muestran en un costado de la gráfica datos de la simulación como la cantidad

de segmentos hipotensivos encontrados en la serie, tanto en la ventana de observación como en la ventana de predicción.

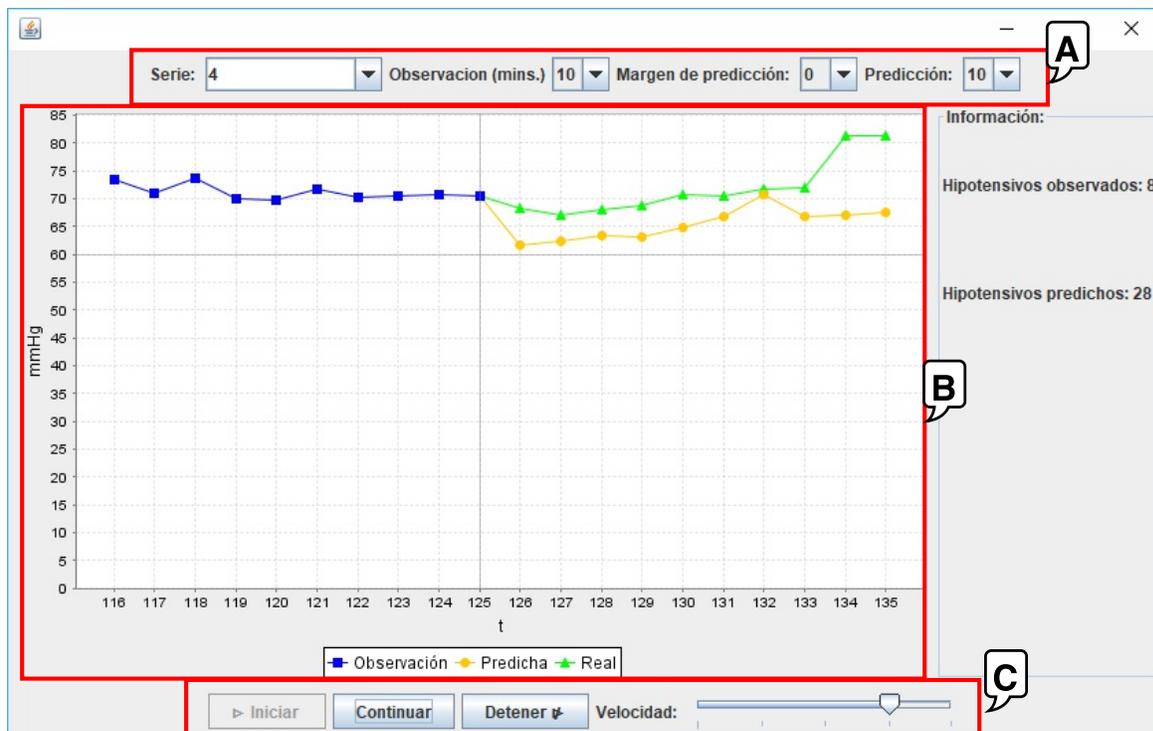


Figura C.1: Simulador de flujo continuo de MAP.

Bibliografía

- [1] Abbasinia, M., Farokhi, F., and Javadi, S. (2016). Predicting acute hypotensive episode by using hybrid features and a neuro-fuzzy network. *Turkish Journal of Electrical Engineering & Computer Sciences*, 24(5):3335–3344.
- [2] Balk, R. A. (2000). Severe sepsis and septic shock: definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Critical care clinics*, 16(2):179–192.
- [3] Barnett, V., Lewis, T., et al. (1994). *Outliers in statistical data*, volume 3. Wiley New York.
- [4] Betancourt, G. A. (2005). Las máquinas de soporte vectorial (svms). *Scientia et technica*, 1(27).
- [5] Bhattacharya, S., Rajan, V., and Huddar, V. (2014). A novel classification method for predicting acute hypotensive episodes in critical care. In *Proceedings of the 5th ACM Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics*, pages 43–52. ACM.
- [6] Bishop, C. M. (2006). Pattern recognition. *Machine Learning*, 128:1–58.
- [7] Box, G. E., Jenkins, G. M., Reinsel, G. C., and Ljung, G. M. (2015). *Time series analysis: forecasting and control*. John Wiley & Sons.
- [8] Brockwell, P. J. and Davis, R. A. (2013). *Time series: theory and methods*. Springer Science & Business Media.
- [9] Brockwell, P. J. and Davis, R. A. (2016). *Introduction to time series and forecasting*. springer.
- [10] Brownlee, J. (2013). A tour of machine learning algorithms. *Machine Learning Mastery*.

- [11] Buist, M., Bernard, S., Nguyen, T. V., Moore, G., and Anderson, J. (2004). Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation*, 62(2):137–141.
- [12] Cerezo, C. and Martell, N. (2013). Crisis hipertensivas. *Sociedad Española de Hipertensión (SEH-LELHA)*, pages 1–23.
- [13] Chatterjee, S. and Hadi, A. S. (2015). *Regression analysis by example*. John Wiley & Sons.
- [14] Chester, J. G. and Rudolph, J. L. (2011). Vital signs in older patients: age-related changes. *Journal of the American Medical Directors Association*, 12(5):337–343.
- [15] Clifford, G. D., Scott, D. J., Villarroel, M., et al. (2009). User guide and documentation for the MIMIC II database. *MIMIC-II database version*, 2(95).
- [16] Coiera, E. (2003). Clinical decision support systems. *Guide to health informatics*, 2(1).
- [17] Comité, d. e. (2002). Informe de la 55^a asamblea mundial, Organización Mundial de la salud. *Ginebra: OMS*.
- [18] da Silva, I. N., Spatti, D. H., Flauzino, R. A., Liboni, L. H. B., and dos Reis Alves, S. F. (2017). Multilayer Perceptron Networks. In *Artificial Neural Networks*, pages 55–115. Springer.
- [19] Deroncourt, F. (2014). *BeatDB: an end-to-end approach to unveil saliencies from massive signal data sets*. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology.
- [20] Deroncourt, F., Veeramachaneni, K., and O'Reilly, U.-M. (2013). beatdb: A large scale waveform feature repository. In *NIPS Workshop on Machine Learning for Clinical Data Analysis and Healthcare*.
- [21] Deroncourt, F., Veeramachaneni, K., and O'Reilly, U.-M. (2015). Gaussian process-based feature selection for wavelet parameters: Predicting acute hypotensive episodes from physiological

- signals. In *2015 IEEE 28th International Symposium on Computer-Based Medical Systems*, pages 145–150. IEEE.
- [22] Dixon, W. J., Massey, F. J., et al. (1969). *Introduction to statistical analysis*, volume 344. McGraw-Hill New York.
- [23] Donald, R., Howells, T., Piper, I., Chambers, I., Citerio, G., Enblad, P., Gregson, B., Kiening, K., Mattern, J., Nilsson, P., et al. (2012). Early warning of EUSIG-defined hypotensive events using a bayesian artificial neural network. In *Intracranial Pressure and Brain Monitoring XIV*, pages 39–44. Springer.
- [24] Donaldson, M. S., Corrigan, J. M., Kohn, L. T., et al. (2000). *To err is human: building a safer health system*, volume 6. National Academies Press.
- [25] Dorigo, M., Maniezzo, V., and Colorni, A. (1996). Ant system: optimization by a colony of cooperating agents. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part B (Cybernetics)*, 26(1):29–41.
- [26] Dreiseitl, S. and Ohno-Machado, L. (2002). Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review. *Journal of biomedical informatics*, 35(5):352–359.
- [27] Fauci, A. S. (2008). Harrison's principles of internal medicine.
- [28] Fogel, L. J., Owens, A. J., and Walsh, M. J. (1966). Artificial intelligence through simulated evolution.
- [29] for Chronic Conditions, N. C. C. et al. (2006). Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. *London: Royal College of Physicians*, page b16.
- [30] Foster, K. R., Koprowski, R., and Skufca, J. D. (2014). Machine learning, medical diagnosis, and biomedical engineering research-commentary. *Biomedical engineering online*, 13(1):94.

- [31] Frau, D. C., Novak, D., Cortés, J. P., García, G. A., Eck, V., Mengual, C. S., and Alcón, M. L. (2000). Reducción del ruido en señales electrocardiográficas mediante la transformada Wavelet. *Energy*, 200:250.
- [32] Frize, M. and Walker, R. (2000). Clinical decision-support systems for intensive care units using case-based reasoning. *Medical engineering & physics*, 22(9):671–677.
- [33] Ghosh, S., Feng, M., Nguyen, H., and Li, J. (2014). Risk prediction for acute hypotensive patients by using gap constrained sequential contrast patterns. In *AMIA Annual Symposium Proceedings*, volume 2014, page 1748. American Medical Informatics Association.
- [34] Goodman, K. W. (1998). *Ethics, computing, and medicine: informatics and the transformation of health care*. Cambridge University Press.
- [35] Haykin, S. (1994). *Neural networks: a comprehensive foundation*. Prentice Hall PTR.
- [36] Henriques, J. and Rocha, T. (2009). Prediction of acute hypotensive episodes using neural network multi-models. In *2009 36th Annual Computers in Cardiology Conference (CinC)*, pages 549–552. IEEE.
- [37] Herland, M., Khoshgoftaar, T. M., and Wald, R. (2013). Survey of Clinical Data Mining Applications on Big Data in Health Informatics. In *Machine Learning and Applications (ICMLA), 2013 12th International Conference on*, volume 2, pages 465–472. IEEE.
- [38] Holland, J. H. (1992). Genetic algorithms. *Scientific american*, 267(1):66–73.
- [39] Hsu, C.-W., Chang, C.-C., Lin, C.-J., et al. (2003). A practical guide to support vector classification.
- [40] Izaurieta, F. and Saavedra, C. (2000). Redes neuronales artificiales. *Departamento de Física, Universidad de Concepción Chile*.

- [41] Janghorbani, A., Arasteh, A., and Moradi, M. H. (2011). Prediction of acute hypotension episodes using logistic regression model and support vector machine: A comparative study. In *Electrical Engineering (ICEE), 2011 19th Iranian Conference on*, pages 1–4. IEEE.
- [42] Jiang, D., Hu, B., and Wu, Z. (2016). Prediction of acute hypotensive episodes using emd, statistical method and multi gp. *Soft Computing*, pages 1–10.
- [43] Jiang, D., Li, L., Fan, Z., and Liu, J. (2014). Detection of acute hypotensive episodes via empirical mode decomposition and genetic programming. In *Identification, Information and Knowledge in the Internet of Things (IIKI), 2014 International Conference on*, pages 225–228. IEEE.
- [44] Johnson, K. B. and Feldman, M. J. (1995). Medical informatics and pediatrics: decision-support systems. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 149(12):1371–1380.
- [45] Karabatak, M. and Ince, M. C. (2009). An expert system for detection of breast cancer based on association rules and neural network. *Expert systems with Applications*, 36(2):3465–3469.
- [46] Karlen, W., Turner, M., Cooke, E., Dumont, G., and Ansermino, J. (2010). CapnoBase: signal database and tools to collect, share and annotate respiratory signals. In *Annual Meeting of the Society for Technology in Anesthesia (STA), West Palm Beach*, page 25.
- [47] Kawamoto, K., Houlihan, C. A., Balas, E. A., and Lobach, D. F. (2005). Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. *Bmj*, 330(7494):765.
- [48] Kawamoto, K., Houlihan, C. A., Balas, E. A., and Lobach, D. F. (2010). Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. british medical association 2005; 10 (3). *Clinical research ed PubMed Abstract/ Publisher Full Text/ PubMed Central Full Text OpenURL*.

- [49] Kirkpatrick, S., Gelatt, C. D., Vecchi, M. P., et al. (1983). Optimization by simulated annealing. *science*, 220(4598):671–680.
- [50] Kuri-Morales, A. F., Aldana-Bobadilla, E., and López-Peña, I. (2013). The best genetic algorithm ii. In *Mexican International Conference on Artificial Intelligence*, pages 16–29. Springer.
- [51] Langley, P., King, S., Zheng, D., Bowers, E., Wang, K., Allen, J., and Murray, A. (2009). Predicting acute hypotensive episodes from mean arterial pressure. In *2009 36th Annual Computers in Cardiology Conference (CinC)*, pages 553–556. IEEE.
- [52] Leape, L. L., Brennan, T. A., Laird, N., Lawthers, A. G., Localio, A. R., Barnes, B. A., Hebert, L., Newhouse, J. P., Weiler, P. C., and Hiatt, H. (1991). The nature of adverse events in hospitalized patients: results of the Harvard medical practice study ii. *New England journal of medicine*, 324(6):377–384.
- [53] Li-wei, H. L., Saeed, M., Talmor, D., Mark, R., and Malhotra, A. (2013). Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Critical care medicine*, 41(1):34.
- [54] Mancia, G., Ferrari, A., Gregorini, L., Parati, G., Pomidossi, G., Bertinieri, G., Grassi, G., Di Rienzo, M., Pedotti, A., and Zanchetti, A. (1983). Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*, 53(1):96–104.
- [55] Master, A. M., Dublin, L. I., and Marks, H. H. (1950). The normal blood pressure range and its clinical implications. *Journal of the American Medical Association*, 143(17):1464–1470.
- [56] Matthews, B. W. (1975). Comparison of the predicted and observed secondary structure of T4 phage lysozyme. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure*, 405(2):442–451.
- [57] Moody, G. and Mark, R. (1997). Integration of real-time and off-line clinical data in the mimic database. In *Computers in Cardiology 1997*, pages 585–588. IEEE.

- [58] Moody, G. B. and Lehman, L. (2009). Predicting acute hypotensive episodes: The 10th annual physionet/computers in cardiology challenge. In *2009 36th Annual Computers in Cardiology Conference (CinC)*, pages 541–544. IEEE.
- [59] Morales, A. K. and Quezada, C. V. (1998). A universal eclectic genetic algorithm for constrained optimization. In *Proceedings of the 6th European congress on intelligent techniques and soft computing*, volume 1, pages 518–522.
- [60] Müller, H., Michoux, N., Bandon, D., and Geissbuhler, A. (2004). A review of content-based image retrieval systems in medical applications—clinical benefits and future directions. *International journal of medical informatics*, 73(1):1–23.
- [61] NIH, M. (2010). Blood pressure numbers: What they mean. *MedlinePlus*, 5.
- [62] Pestotnik, S. L., Classen, D. C., Evans, R. S., and Burke, J. P. (1996). Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Annals of internal medicine*, 124(10):884–890.
- [63] Piccini, J. and Nilsson, K. (2007). The osler medical handbook. *Hypotension and Shock*, 2nd., page 86.
- [64] Quinlan, J. R. (1986). Induction of decision trees. *Machine learning*, 1(1):81–106.
- [65] Randolph, A. G., Haynes, R. B., Wyatt, J. C., Cook, D. J., and Guyatt, G. H. (1999). Users guides to the medical literature: XVIII. how to use an article evaluating the clinical impact of a computer-based clinical decision support system. *Jama*, 282(1):67–74.
- [66] Rocha, T., Paredes, S., De Carvalho, P., and Henriques, J. (2011). Prediction of acute hypotensive episodes by means of neural network multi-models. *Computers in biology and medicine*, 41(10):881–890.

- [67] Rubio, C. R., De La Fuente, R. L., and Bandera, R. D. (2011). Hipertensión arterial maligna secundaria a glomerulonefritis membranosa. *Hipertensión y riesgo vascular*, 28(5):208–210.
- [68] Rudolph, G. (1994). Convergence analysis of canonical genetic algorithms. *IEEE transactions on neural networks*, 5(1):96–101.
- [69] Saeed, M., Lieu, C., Raber, G., and Mark, R. G. (2002). MIMIC-II: a massive temporal icu patient database to support research in intelligent patient monitoring. In *Computers in Cardiology, 2002*, pages 641–644. IEEE.
- [70] Saeed, M., Villarroel, M., Reisner, A. T., Clifford, G., Lehman, L.-W., Moody, G., Heldt, T., Kyaw, T. H., Moody, B., and Mark, R. G. (2011). Multiparameter intelligent monitoring in intensive care ii (MIMIC-II): a public-access intensive care unit database. *Critical care medicine*, 39(5):952.
- [71] Sintchenko, V., Iredell, J. R., Gilbert, G. L., and Coiera, E. (2005). Handheld computer-based decision support reduces patient length of stay and antibiotic prescribing in critical care. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 12(4):398–402.
- [72] Subbe, C., Kruger, M., Rutherford, P., and Gemmel, L. (2001). Validation of a modified early warning score in medical admissions. *Qjm*, 94(10):521–526.
- [73] Sun, J., Sow, D., Hu, J., and Ebadollahi, S. (2010). A system for mining temporal physiological data streams for advanced prognostic decision support. In *2010 IEEE International Conference on Data Mining*, pages 1061–1066. IEEE.
- [74] Tanguay, T., Jensen, L., and Johnston, C. (2006). Predicting episodes of hypotension by continuous blood volume monitoring among critically ill patients in acute renal failure on intermittent hemodialysis. *Dynamics (Pembroke, Ont.)*, 18(3):19–24.

- [75] Tarkkila, P. and Isola, J. (1992). A regression model for identifying patients at high risk of hypotension, bradycardia and nausea during spinal anesthesia. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 36(6):554–558.
- [76] Terblanche, M. and Adhikari, N. K. (2006). The evolution of intensive care unit performance assessment. *Journal of critical care*, 21(1):19–22.
- [77] Tsumoto, S. (1998). Automated extraction of medical expert system rules from clinical databases based on rough set theory. *Information sciences*, 112(1-4):67–84.
- [78] Vincent, C., Neale, G., and Woloshynowych, M. (2001). Adverse events in british hospitals: preliminary retrospective record review. *Bmj*, 322(7285):517–519.
- [79] Wang, L. (2015). Implementation and evaluation of an automatic recommender for integration. *Chalmers University of Technology*.
- [80] Wei, J., Chen, T., Liu, G., and Yang, J. (2016). Higher-order multivariable polynomial regression to estimate human affective states. *Scientific reports*, 6.
- [81] Wyatt, J. and Spiegelhalter, D. (1991). Evaluating medical expert systems: what to test, and how? In *Knowledge Based Systems in Medicine: Methods, Applications and Evaluation*, pages 274–290. Springer.
- [82] Xu, H., Stenner, S. P., Doan, S., Johnson, K. B., Waitman, L. R., and Denny, J. C. (2010). MedEx: a medication information extraction system for clinical narratives. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 17(1):19–24.
- [83] Zhang, Y., Fong, S., Fiaidhi, J., and Mohammed, S. (2012). Real-time clinical decision support system with data stream mining. *BioMed Research International*, 2012.
- [84] Zhang, Y., Meratnia, N., and Havinga, P. (2010). Outlier detection techniques for wireless sensor networks: A survey. *IEEE Communications Surveys & Tutorials*, 12(2):159–170.

- [85] Zheng, L., Sun, Z., Li, J., Zhang, R., Zhang, X., Liu, S., Li, J., Xu, C., Hu, D., and Sun, Y. (2008). Pulse pressure and mean arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of china. *Stroke*, 39(7):1932–1937.
- [86] Zhou, Y., Zhu, Q., and Huang, H. (2013). Prediction of acute hypotensive episode in ICU using chebyshev neural network. *JSW*, 8(8):1923–1931.