

**Caracterización de la relación entre la actividad eléctrica cerebral y  
cardíaca en pacientes pediátricos con síndrome de apnea/hipopnea durante  
el sueño empleando medidas no lineales de causalidad**

**Estudiante**  
**Anggie Daniela Jaimes Albarracin**

**Trabajo Dirigido**

**Tutor**  
**Prof.Dr.Álvaro David Orjuela Cañón**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
ESCUELA COLOMBIANA DE INGENIERÍA JULIO GARAVITO  
PROGRAMA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA  
BOGOTÁ D.C  
2020

## Resumen

Los trastornos del sueño son afecciones que provocan cambios en los patrones normales del sueño y que pueden generar consecuencias sobre la salud del ser humano tanto a corto como a largo plazo. Estos se agrupan dependiendo de sus causas y afecciones que generen, siendo el síndrome de apnea/hipopnea durante el sueño (SAHS, del inglés *Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome*) parte de los trastornos respiratorios.

El SAHS es un trastorno caracterizado por la presencia de varias pausas respiratorias por bloqueo de las vías aéreas durante el sueño, ocasionando una disminución del oxígeno en circulación. El método estándar de tratamiento para el SAHS pediátrico es la adenoamigdalectomía, cirugía que según diversos estudios ha demostrado una alta efectividad, eliminando las desaturaciones de oxígeno y contribuyendo a el retorno de las funciones normales del sistema nervioso autónomo y la actividad cardiaca.

Actualmente, y debido a las alteraciones en la actividad eléctrica del cerebro y el corazón causadas por el SAHS, ha crecido el interés en el uso de la polisomnografía para caracterizar la interacción entre la actividad eléctrica del cerebro y el corazón. Esta cuantificación de dichas características topológicas se realiza comúnmente mediante la Granger Causality (GC). Esta medida es una noción estadística de influencia causal, basada en la predicción a través de la autorregresión vectorial. Sin embargo, en la última década se han presentado propuestas alternativas para la obtención de medidas similares, basadas en arquitecturas de redes neuronales, para encontrar relaciones no lineales en dicha influencia causal.

El presente documento recopila el planteamiento del proyecto en el que se buscó caracterizar la relación entre la actividad eléctrica cardíaca y cerebral en pacientes pediátricos con SAHS en etapas de pre- y post-tratamiento. El proyecto se encuentra dividido en cuatro etapas: la primera corresponde al preprocesamiento de las señales, en donde al final de esta etapa se obtuvieron ocho series de tiempo de potencias normalizadas de cada registro de polisomnografía, representadas en cinco subbandas de EEG( $\alpha, \beta, \delta, \theta, \gamma$ ) y tres de la variabilidad de la frecuencia cardiaca(VLF, LF, HF). En la segunda, se realizó el cálculo de causalidades de Granger mediante dos métodos: uno lineal haciendo uso de la toolbox MVGC y otro no lineal mediante el desarrollo de redes neuronales artificiales. Posteriormente, en la etapa tres se realizó la prueba estadística chi-cuadrado de McNemar, con la cual se logró identificar cada uno de los pares de subbandas en los que el tratamiento indujo cambios significativos. Por último, en la etapa cuatro se realizó el correspondiente análisis de los resultados obtenidos y una posterior comparación de ambos métodos, teniendo en cuenta sus ventajas y limitaciones.

Finalmente, los resultados mostraron que el tratamiento permitió la recuperación de conexiones principalmente en las interacciones corazón-cerebro y cerebro-cerebro, en donde las subbandas gamma y delta presentaron un alto nivel de restauración. Adicionalmente, se evidenció como la adenoamigdalectomía no solo promueve en general una topología similar a la de sujetos sanos, sino como afecta algunas de las interacciones analizadas, generando alteraciones que no se encontraron previamente, como lo fue en el caso de la red corazón-corazón. Por último, se evidenció una diferencia notoria entre los métodos empleados, donde el análisis no lineal arrojó resultados complementarios e identificó de mejor manera interacciones informadas en estudios previos en comparación con la metodología lineal.

***Palabras clave: Apnea del sueño, Granger Causality, ECG, EEG, Polisomnografía, Redes Neuronales***

# Índice general

Resumen . . . . .	I
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Motivación . . . . .	1
1.2. Proyecto relacionado . . . . .	3
1.3. Objetivos del proyecto . . . . .	3
1.3.1. Objetivo general . . . . .	3
1.3.2. Objetivos específicos . . . . .	4
1.4. Contribuciones . . . . .	4
1.5. Organización del documento . . . . .	4
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1. El Sueño . . . . .	6
2.1.1. Concepto y generalidades . . . . .	6
2.1.2. Arquitectura del sueño . . . . .	8
2.1.2.1. Fase NREM . . . . .	9
2.1.2.2. Fase REM . . . . .	9
2.1.3. Fisiología del sueño . . . . .	9
2.1.3.1. Sistema Respiratorio durante el sueño . . . . .	10
2.1.3.2. Sistema Cardiovascular durante el sueño . . . . .	10
2.1.4. Trastornos del sueño . . . . .	11
2.2. Síndrome de apnea/hipopnea del sueño . . . . .	12
2.2.1. Método diagnóstico . . . . .	12
2.2.2. Tratamiento . . . . .	13
2.3. Redes fisiológicas . . . . .	14
2.3.1. Actividad eléctrica cardíaca y cerebral . . . . .	14
2.4. Causalidad de Granger . . . . .	15
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>17</b>
3.1. Base de datos . . . . .	18
3.2. Preprocesamiento . . . . .	19
3.3. Cálculo de la causalidad de Granger . . . . .	20
3.4. Cálculo de la causalidad de Granger empleando redes neuronales . . . . .	21
3.5. Análisis comparativo . . . . .	26
3.6. Contraste de resultados con grupo de control . . . . .	27

<b>4. RESULTADOS</b>	<b>28</b>
4.1. Análisis lineal a través de la causalidad de Granger . . . . .	29
4.2. Causalidad de Granger empleando redes neuronales . . . . .	32
4.3. Contraste de resultados con grupo de control . . . . .	35
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>40</b>
5.1. Red Corazón-Corazón . . . . .	40
5.2. Red Corazón-Cerebro . . . . .	41
5.3. Red Cerebro-Corazón . . . . .	42
5.4. Red Cerebro-Cerebro . . . . .	43
5.5. Comparación de métodos: Ventajas y limitaciones . . . . .	44
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>46</b>
<b>7. TRABAJOS FUTUROS</b>	<b>48</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>60</b>

# Índice de figuras

2.1. Hipnogramas en niños y adultos sanos [29] . . . . .	7
2.2. Hipnograma en adultos mayores sanos [29] . . . . .	8
3.1. Esquema general de la metodología del proyecto. . . . .	17
3.2. Arquitectura empleada con el modelo NAR. . . . .	24
3.3. Arquitectura empleada con el modelo NARX. . . . .	24
3.4. Esquema general para el cálculo de NNGC. . . . .	25
4.1. Señal electrocardiográfica del sujeto 4 en la que se evidencian artefactos durante su adquisición. . . . .	29
4.2. Resultados de sujetos con causalidad significativa empleando GC en los diferentes pares de subbandas para los conjuntos analizados. A) Conjunto de sujeto con SAHS. B) Conjunto de sujetos en etapa de post-tratamiento. . . . .	30
4.3. Resultados de la prueba estadística de Chi-cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades de las etapas de pre y post tratamiento de los sujetos empleando GC. . . . .	31
4.4. Diagrama de flujo de la información de las interacciones entre cada par de subbandas para los conjuntos analizados empleando GC. A)Conjunto de sujetos con SAHS en la etapa previa al tratamiento. B)Conjunto de sujetos con SAHS en etapa de post-tratamiento. . . . .	32
4.5. Resultados de sujetos con causalidad significativa empleando NNGC en los diferentes pares de subbandas para los conjuntos analizados. A) Conjunto de sujeto con SAHS. B) Conjunto de sujetos en etapa de post-tratamiento. . . . .	33
4.6. Resultados de la prueba estadística de Chi-cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades de las etapas de pre y post tratamiento de los sujetos empleando la NNGC. . . . .	34
4.7. Diagrama de flujo de la información de las interacciones entre cada par de subbandas para los conjuntos analizados empleando NNGC. A)Conjunto de sujetos con SAHS en etapa previa al tratamiento. B)Conjunto de sujetos con SAHS en etapa de post-tratamiento. . . . .	35
4.8. Resultados de sujetos con causalidad significativa en los diferentes pares de subbandas para el grupo control empleando GC. . . . .	36
4.9. Resultados de la prueba estadística de Chi-Cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades del grupo de control vs el grupo de sujetos con SAHS empleando análisis lineal a través de la GC. . . . .	37

4.10. Resultados de la prueba estadística de Chi-Cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades del grupo de control vs el grupo de sujetos en etapa de post-tratamiento empleando análisis lineal a través de la GC. . . . .	38
4.11. Resultados de la prueba estadística de Chi-Cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades del grupo de control vs el grupo de sujetos con sAHS empleando análisis no lineal a través de la NNGC. . . . .	38
4.12. Resultados de la prueba estadística de Chi-Cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades del grupo de control vs el grupo de sujetos en etapa de post-tratamiento empleando análisis no lineal a través de la NNGC. . . . .	39
8.1. Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 1 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	49
8.2. Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 2 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	50
8.3. Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 5 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	50
8.4. Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 6 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	51
8.5. Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 7 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	51
8.6. Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 8 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	52
8.7. Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 9 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	52
8.8. Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 10 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	53
8.9. Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 1 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	53
8.10. Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 2 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	54
8.11. Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 5 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	54
8.12. Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 6 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	55
8.13. Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 7 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	55
8.14. Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 8 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	56
8.15. Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 9 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	56
8.16. Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 10 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento. . . . .	57

# Índice de tablas

2.1. Trastornos del sueño en la ICSD-3 [42] . . . . .	11
3.1. Características e información del estudio de los Pacientes antes del tratamiento.	18
3.2. Características e información del estudio de los Pacientes post tratamiento. . .	19
3.3. Errores de los modelos NAR y NARX obtenidos mediante la variación de los hiperparámetros. . . . .	23

# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN

En este capítulo, se encuentra la motivación para realizar este proyecto, así como la descripción tanto del proyecto relacionado como del grupo de investigación con el cual se encuentra vinculada la investigación. Adicionalmente, se estipulan los objetivos planteados, junto con las contribuciones y una breve descripción de lo que se encontrará a lo largo del documento, el cual se encuentra seccionado por capítulos.

### 1.1 Motivación

Según un estudio realizado por Benjafield en el 2019, se estimó que 936 millones de adultos entre los 30 y 69 años tienen apnea obstructiva del sueño severa y 425 millones tienen apnea obstructiva del sueño de moderada a severa en todo el mundo[1]. El síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHS) consiste en alteraciones que producen interrupciones repentinas de la respiración durante el sueño y se acompañan de caídas transitorias en la saturación de oxígeno, lo que obliga al paciente a aumentar sus esfuerzos respiratorios para vencerlas y que a menudo finalizan con microdespertares, que en consecuencia afectan la calidad del sueño[2][3]. Para considerar la existencia de este trastorno del sueño es necesario un índice de apnea/hipopnea (IAH), el cual es la suma de apneas e hipopneas por hora de sueño, superior a 5 asociado a síntomas y signos clínicos de la enfermedad y no explicados por otras causas[3].

En Colombia, se realizó un estudio con la metodología ómnibus que mostró una prevalencia global de alto riesgo de apnea del sueño del 19% en ciudades como Bogotá, Bucaramanga y Santa Marta, según el Cuestionario Berlín [4]. Al mismo tiempo, la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CC) encontró que el Síndrome de apnea/hipopnea durante el sueño afecta al 10% de los niños, porcentaje que se eleva al 15% en el caso de los menores de siete años, sin embargo, muchos están sin diagnosticar.

El método estándar de tratamiento para el SAHS es la terapia de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP, del inglés *Continuous Positive Airway Pressure*). Esta terapia ha demostrado ser efectiva en la restauración del flujo normal de aire en las vías aéreas superiores del sistema respiratorio, facilitando el retorno de las funciones normales del sistema nervioso autónomo y la actividad cardíaca [5]. Sin embargo, debido a la baja adherencia al tratamiento en pacientes pediátricos, el tratamiento recomendado para estos sujetos es la adenoamigdalectomía, la cual es una cirugía en la que se extraen las amígdalas y las adenoides, aumentando así el espacio respiratorio y disminuyendo la resistencia al paso del aire [6].



Hace algunas décadas, los diversos sistemas de órganos por los que está comprendido el ser humano eran estudiados de manera individual. Sin embargo, el organismo es una red integrada en la que todos estos sistemas interactúan continuamente entre sí, y donde cualquier alteración o interrupción en su comunicación puede conducir a afecciones o colapsos del organismo [7]. Por lo que en los últimos años, ha surgido un nuevo campo: la fisiología de redes (del inglés *Networks Physiology*) [8], la cual tiene como objetivo comprender cómo la integración de los sistemas fisiológicos conduce a un comportamiento global, considerando cada sistema como parte de una red más amplia en donde cualquier alteración se vería reflejada en toda la red y no en un sistema aislado [7][9].

Diversos grupos de investigación han explorado herramientas basadas en el procesamiento digital de señales de polisomnografía para caracterizar los efectos de las redes fisiológicas [10], concentrándose en el análisis de la información contenida en señales de electroencefalografía (EEG) y electrocardiografía (ECG) tanto sobre señales separadas como análisis de conectividad entre cada una de ellas [11][12]. Hace algunos años, las interacciones entre el cerebro y el corazón durante el sueño eran estudiadas de manera indirecta mediante análisis no dinámicos [13]. Sin embargo, recientemente, se ha optado por el uso de análisis multivariados y causales para analizar interdependencias e interacciones entre sistemas, donde el enfoque de detección de la apnea del sueño sobre las señales fisiológicas de electroencefalograma y electrocardiograma tomadas de polisomnografías ha tomado popularidad. Estos, se basan en el análisis de características correlacionadas a partir de dichas señales [14]. La información recopilada del ECG y EEG es relevante debido a que la apnea del sueño causa alteraciones en la actividad eléctrica del cerebro y del corazón, por lo que se realiza la extracción de las características de variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) a partir de señales de ECG donde las bandas de baja frecuencia (LF) y alta frecuencia (HF) se utilizan para reflejar las actividades simpáticas y parasimpáticas, respectivamente [15][16]. Además, para evaluar los cambios en la actividad del EEG durante el sueño, se ha utilizado el análisis espectral de las bandas de frecuencia ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\gamma$ ) de EEG para clasificar y detectar las características del sueño [15][16].

Para cuantificar las características topológicas de la red fisiológica cerebro-corazón, comúnmente se hace uso de la causalidad de Granger (GC, del inglés *Granger Causality*), la cual es un método para identificar la conectividad “causal” en datos temporales. Este método supone dos variables, donde la primera corresponde al sistema objetivo y la segunda al sistema de control, siendo útil en la determinación de la influencia del sistema de control sobre el comportamiento del sistema objetivo haciendo uso de un modelo autorregresivo [12][15]. Sin embargo, este método presenta algunos inconvenientes como la suposición estadística en los datos, la distribución normal con varianza uniforme y la naturaleza lineal de su cálculo, por lo que en la última década se ha propuesto el uso de redes neuronales artificiales en la obtención de información sobre dicha causalidad, introduciendo una no linealidad que contribuye a la detección de causalidades de este tipo, mejorando así las desventajas anteriormente mencionadas [15][17].

Estudios previos como del desarrollado por Faes et. al en el 2015 [18], en el que realizaron un análisis comparativo entre la GC y la Entropía de Transferencia (del inglés *Transfer Entropy*), la cual es no lineal, sugieren que “algunas propiedades de las redes fisiológicas que subyacen a la regulación del cerebro y el corazón durante el sueño solo podrían capturarse mediante un enfoque no lineal para el análisis de interacciones dirigidas”, demostrando así la relevancia de la inclusión de la no linealidad en el cálculo de estas interacciones. Esta afirmación es apoyada por un estudio publicado en el 2004 [19], en el que se investigó si la interdependencia entre la

variabilidad de la frecuencia cardiaca y la densidad espectral de potencia del EEG durante el sueño era lineal o no lineal, y cuyos resultados encontrados confirmaron que se requiere una descripción no lineal para capturar la dinámica interdependiente completa entre la HRV y las subbandas de EEG, puesto que la interdependencia para las bandas  $\alpha$ ,  $\theta$  y  $\delta$  es no lineal.

Este estudio propone el uso de redes neuronales artificiales para el cálculo de la causalidad de Granger(GC) no lineal con el fin de cuantificar la información bidireccional y relación entre la actividad eléctrica cerebral y la actividad eléctrica cardiaca en pacientes pediátricos con síndrome de apnea/hipopnea del sueño, para así lograr establecer si la adenoamigdalectomía promueve una topología similar a la de los sujetos sanos, lo que nos lleva a preguntarnos ¿Esta topología resulta de la actividad eléctrica del sistema cardiaco, el sistema cerebral o de la comunicación entre estos dos sistemas?

## 1.2 Proyecto relacionado

El grupo GiBiome de la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito y de la Universidad del Rosario trabajan actualmente de manera interdisciplinaria con investigadores en ingeniería y salud, y se enfocan en resolver problemas médicos ofreciendo soluciones y alternativas en los procesos de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación mediante la integración de diferentes líneas como lo son la robótica médica, instrumentación, señales y sistemas e imágenes médicas. Este trabajo de grado se enmarca dentro del proyecto titulado *Caracterización de la interrelación entre el sistema nervioso autónomo y el sistema cardiovascular en pacientes con síndrome de apnea e hipopnea, como apoyo al diagnóstico y seguimiento en etapas pre y post tratamiento*, desarrollado por la Universidad del Rosario, en conjunto con la Universidad Antonio Nariño y la Fundación Neumológica Colombiana. Este proyecto se enfoca en la cuantificación de la transmisión bidireccional entre el sistema nervioso autónomo(SNA) y el sistema cardiovascular(SCV) en pacientes con SAHS mediante la aplicación de *Transfer Entropy* y la Granger Causality para obtener resultados numéricos que se analizarán con el fin de detectar diferencias cuantitativas en la naturaleza de la red fisiológica SNA-SCV, para así finalmente lograr evaluar la utilidad de los tratamientos y mejorar la comprensión y conocimiento de este trastorno y el seguimiento de la misma antes y después de su tratamiento.

## 1.3 Objetivos del proyecto

### 1.3.1. Objetivo general

Identificar la relación entre la actividad eléctrica cerebral y la actividad eléctrica cardiaca en pacientes pediátricos con síndrome de apnea/hipopnea durante el sueño en etapas de pre y post tratamiento a partir del empleo de la causalidad de Granger no lineal basada en el uso de redes neuronales artificiales.

### 1.3.2. Objetivos específicos

1. Realizar un preprocesamiento de las señales de EEG y ECG de forma que queden expresadas en términos de potencia normalizada.
2. Cuantificar las interacciones entre las redes fisiológicas de los sistemas cerebrales y del corazón mediante el cálculo de la causalidad de Granger lineal y empleando redes neuronales artificiales para su cálculo no lineal.
3. Determinar las diferencias entre las causalidades de Granger de los conjuntos pre y post tratamiento para así observar la influencia que tiene la adenoamigdalectomía en los pacientes por medio de la prueba estadística de chi-cuadrado de McNemar

## 1.4 Contribuciones

El presente estudio se realizó con el fin de aportar a una mejor comprensión de este síndrome desde el punto de vista fisiológico, así como de lograr determinar los cambios producidos por el tratamiento quirúrgico con adenoamigdalectomía en la conectividad de estos sistemas. Por esto, se estudiaron las subbandas de las señales electroencefalograficas y electrocardiograficas y el flujo de información entre estas, ya que es fundamental determinar como la información de un sistema puede verse afectado por los cambios en la dinámica de otro. Adicionalmente, y de acuerdo a lo planteado, se evaluarán los resultados obtenidos a partir de la evaluación de dos métodos, el primero haciendo uso de la toolbox MVGC para realizar un análisis lineal a través de la causalidad de Granger y el segundo empleando redes neuronales artificiales para la realización de este cálculo, por lo que se incluyó una comparación de los resultados al emplear métodos diferentes, en donde se exponen las ventajas y limitaciones presentadas con cada uno de estos.

Finalmente, es importante resaltar que actualmente no se cuenta con una gran variedad de estudios pediátricos enfocados a la relación eléctrica entre el corazón y el cerebro, por lo que el presente estudio representa un aporte a este campo y a futuras investigaciones relacionadas, brindando información de la topología y diferencias que pueden encontrarse en las interacciones de estos sistemas tanto en sujetos sanos como en las etapas previas y posteriores a el tratamiento quirúrgico.

## 1.5 Organización del documento

- Capítulo 2: Este capítulo corresponde al marco teórico, consta de la recopilación de artículos para el desarrollo del proyecto, desde información sobre el sueño y sus trastornos, haciendo énfasis en el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño, hasta variables y métodos estadísticos para establecer el flujo de información entre series de tiempo como el análisis de la causalidad de Granger y su desarrollo empleando redes neuronales.

- Capítulo 3: Este capítulo reúne la metodología, donde se describe la base de datos empleada en este proyecto y se muestra el proceso para llevar a cabo el algoritmo, incluyendo el preprocesamiento de las señales, el cálculo de causalidad lineal y posteriormente la introducción de la no linealidad haciendo uso de redes neuronales artificiales, donde se describe su desarrollo, así como su entrenamiento y validación. Adicionalmente se expone la prueba estadística utilizada para determinar la influencia del tratamiento sobre la relación eléctrica del corazón y el cerebro de los sujetos estudiados.
- Capítulo 4: En el capítulo 4, se registraron los resultados obtenidos mediante los métodos aplicados, allí se pueden encontrar los gráficos de las causalidades significativas encontradas en los diferentes pares de subbandas para los conjuntos analizados, así como los resultados de la prueba estadística que indican en cuales de estos pares se inducen cambios debidos al tratamiento y finalmente la representación de las diferentes conectividades en forma de diagramas del flujo de la información.
- Capítulo 5: En este capítulo se encuentra el análisis de resultados, en donde se establece las diferencias encontradas entre los grupos, donde el tratamiento quirúrgico con adenoamigdalectomía genero cambios significativos en las conectividades de las diferentes subbandas analizadas, estableciendo el fundamento o motivo de algunos de estos mediante revisión de literatura y analizando las diferencias presentadas frente a sujetos sanos. Además, se cuenta con una comparación entre los métodos empleados, en donde se indican las ventajas y limitaciones de cada uno de estos.
- Capítulo 6 y 7: Finalmente, en estos capítulos se encuentran las conclusiones basadas en los resultados obtenidos, además de los proyectos planeados a futuro, siendo esta una base para realizar estudios similares de conectividad entre el cerebro y el corazón en pacientes pediátricos.

# Capítulo 2

## MARCO TEÓRICO

En este capítulo se da una introducción a los conceptos necesarios para desarrollar el presente trabajo de grado, brindando un panorama general del sueño, sus fases, sistemas relacionados y trastornos asociados, profundizando en el síndrome de la apnea obstructiva del sueño, enfoque de este proyecto, en el que se incluye su método de diagnóstico y tratamiento, así como variables y parámetros importantes que evidencian la calidad del sueño. Finalmente se incluye información acerca de métodos estadísticos para establecer el flujo de información entre series de tiempo como el análisis de la causalidad de Granger y las ventajas que conlleva su desarrollo empleando redes neuronales.

La información recopilada para la revisión bibliográfica fue obtenida de artículos académicos de bases de datos como: Science Direct, IEEE, Scopus, Google Scholar, Pubmed, ElSevier, SciELO y NCBI.

### 2.1 El Sueño

#### 2.1.1. Concepto y generalidades

El sueño es un proceso fisiológico que siempre ha provocado fascinación en el ser humano al no ser entendido en su totalidad. Este, es un estado conductual reversible, dinámico y periódico, asociado con la inmovilidad y la relajación muscular, siendo un proceso necesario para consolidar la memoria, la codificación de recuerdos, la facilitación para generar conocimiento y aprendizaje, regular la temperatura corporal, almacenar energía y mantener la inmunocompetencia [20][21]. Biológicamente, el sueño no es una falta total de actividad, por lo que durante el sueño existe un grupo de neuronas que siguen activas desempeñando un papel diferente al de la vigilia, de manera que los sujetos entran en un estado de reposo en el que los procesos de conciencia disminuyen mientras que otros sistemas fisiológicos, controlados por el sistema nervioso central (SNC), todavía funcionan [3]. En consecuencia, la falta de sueño afecta un cierto rango de funciones, incluyendo la regulación inmunitaria, el control metabólico y procesos neurocognitivos, como el aprendizaje y la memoria [22].

Para lograr entender su importancia, es conveniente mencionar que el sueño consume la tercera parte de la vida del ser humano y se ha encontrado que la privación de este puede ocasionar la muerte incluso más rápido que la privación total de alimentos [23]. Desde un punto de vista funcional, en la regulación global del sueño participan tres subsistemas anatómico-funcionales [24]:

1. Un sistema homeostático que regula la duración, cantidad y profundidad del sueño.
2. Un sistema responsable de la alternancia cíclica entre el sueño REM y NREM que ocurre en cada episodio de sueño.
3. Un sistema circadiano que regula el momento en el que ocurre el sueño y el estado de alerta.

Como es mencionado, los mecanismos homeostáticos tienden a mantener un equilibrio interno, de manera que la necesidad de dormir incrementa a mayor tiempo se encuentren los sujetos en situación de vigilia. Esta necesidad parece estar medida por sustancias como la adenosina, interleucina 1, prostaglandina D2, entre otras, que se acumulan en el cerebro de forma proporcional al tiempo en vigilia como resultado del metabolismo cerebral. Esta acumulación en el espacio extracelular del hipotálamo anterior o en el espacio subaracnoideo cercano, da paso al sueño al lograr activar las neuronas del núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo [25]. Por otro lado, el sistema circadiano, encargado de regular diversas funciones fisiológicas como lo son la temperatura corporal, la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la regulación de ciertas hormonas y la remodelación ósea, también contribuye en la regulación del ritmo sueño-vigilia y el patrón de la actividad de reposo [26], por lo que los ritmos circadianos son los encargados de controlar el momento en el que ocurre el sueño y son la razón de la sensación de somnolencia. Estos, contribuyen a la determinación de los patrones de sueño y responden principalmente a la luz y la oscuridad. Cuando la luz en el ambiente disminuye, el núcleo supraquiasmático recibe esta información de los nervios ópticos, encargados de transmitir dicha información de los ojos al cerebro, y promueve la elevación de la producción de melatonina, hormona encargada de la regulación del ciclo sueño-vigilia, generando así la necesidad de dormir [25][27].

Adicional a estos mecanismos, el sueño es un proceso que sufre modificaciones en función de la edad de la persona, por lo que existen características propias que diferencian el sueño de un niño del de un adulto. En este proceso, la edad es un factor decisivo para la duración del mismo, de manera que el número de horas dormidas al día disminuye progresivamente a lo largo de la vida [28]. Por otro lado, en el sueño infantil la proporción entre el sueño REM y NREM se distribuye en partes iguales, mientras que en los adultos, el sueño REM no sobrepasa el 20-25% de la noche, esto se debe a que la fase REM es esencial para el crecimiento y desarrollo cognitivo de los menores [28]. Otro cambio importante en relación a la arquitectura normal del sueño en relación a la edad de los individuos es la disminución de la eficiencia del sueño, la cual junto con las demás características puede ser observada en hipnogramas.

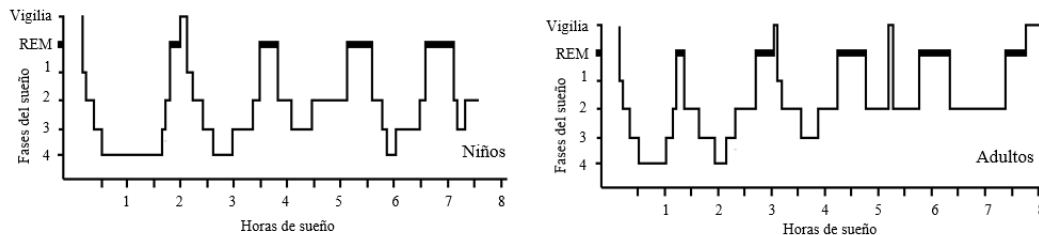


Figura 2.1: Hipnogramas en niños y adultos sanos [29]

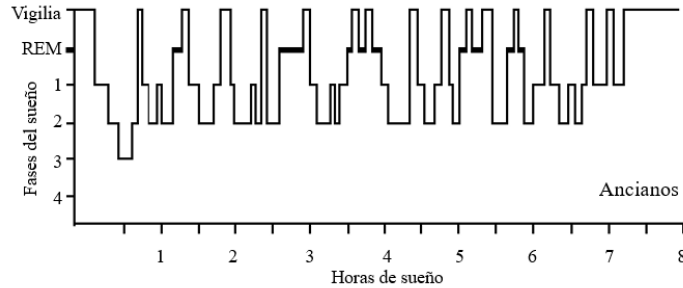


Figura 2.2: Hipnograma en adultos mayores sanos [29]

Como vemos en las figuras 2.1 y 2.2, conforme vamos envejeciendo, los despertares nocturnos se vuelven más frecuentes y de mayor duración debido a una disminución de las ondas lentas o sueño profundo, lo que ocasiona dificultades para empezar a dormir y conseguir un sueño reparador [30]. Por el contrario, la latencia del sueño se mantiene constante desde la niñez hasta la adolescencia y comienza a aumentar con la edad aunque con una magnitud de cambio muy modesta [26].

Cabe resaltar que la distribución de las fases durante el sueño no es aleatoria, sino que sigue unas reglas preestablecidas y varía durante la vida del propio individuo, sufriendo cambios en el número de horas dormidas y el porcentaje de tiempo en que cada fase se manifiesta. Esta estructura específica característica toma el nombre de arquitectura del sueño y en ella se logra identificar los patrones cíclicos del sueño. Por otro lado, la estructura normal de sueño puede verse alterada cuando los individuos duermen menos de lo habitual, sin embargo, en estos casos el sueño no es recuperado en cantidad, sino en calidad, por lo que el porcentaje de sueño REM y profundo aumenta, favoreciendo la recuperación del individuo [26][31].

### 2.1.2. Arquitectura del sueño

Como es mencionado, el sueño tiene distintos grados de profundidad, y en cada una de estas etapas se presentan modificaciones fisiológicas concretas, las cuales pueden ser estudiadas mediante unas variables denominadas indicadores de sueño, dentro de las que encontramos el electroencefalograma (EEG), los movimientos oculares y el tono muscular [32].

Durante el sueño ocurren cambios característicos de la actividad eléctrica cerebral que son la base para la división del mismo en dos fases fundamentales: Sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y Sueño de ondas lentas o de movimientos oculares no rápidos (NREM), siendo este último dividido en cuatro etapas. En general, el sueño consta de una serie de estados presentados en orden secuencial y cíclico de duración aproximada de 90 minutos, los cuales se presentan en un total de 4 a 6 ciclos en una noche dependiendo del número de horas que se duerma, generando en conjunto la arquitectura del sueño [23].

### 2.1.2.1 Fase NREM

Esta fase del sueño se divide en cuatro estados a medida que se va profundizando progresivamente.

- **Etapa I o de Transición:** Esta etapa se caracteriza por ser de sueño ligero y somnolencia, comienza cuando las ondas rápidas y de baja amplitud (alfa), características del estado de vigilia, son reemplazadas por ondas lentas y de gran amplitud (theta). De igual manera hay una aparición de ondas beta y una disminución de la actividad electromiográfica, así como presencia de movimientos oculares lentos, generalmente horizontales, y una disminución en la temperatura corporal, la cual se mantiene baja durante el resto de las etapas [20][23].
- **Etapa II o de Sueño Ligero:** Durante esta etapa la actividad cerebral se caracteriza por el predominio de las ondas theta y hay una progresiva relajación muscular así como una reducción progresiva del índice metabólico[20].
- **Etapa III y IV o de Sueño Profundo:** En estas etapas el índice metabólico disminuye al máximo, no hay movimientos oculares perceptibles y el tono muscular, aunque disminuido, continua presente [20]. Por otro lado, aparecen las ondas delta, las cuales marcan la diferencia entre la etapa tres y cuatro, de manera que en la etapa tres la presencia de estas ondas se encuentra entre el 20 y el 50 %, mientras que en la etapa cuatro hay más de un 50 % de ondas delta [23].

### 2.1.2.2 Fase REM

El sueño REM representa el 25 % del ciclo de sueño, en esta fase el tono muscular no existe y las ondas cerebrales predominantes son las theta, sin embargo, las ondas cerebrales son similares a las que encontramos en el estado de vigilia, por lo que, el ritmo cardiaco y la presión aumenta, al igual que el movimiento de los ojos [24][33].

Se considera que esta etapa participa en el proceso de almacenamiento de recuerdos y aprendizaje y contribuye en el equilibrio del estado de ánimo [33]. El sueño REM se inicia en respuesta a señales enviadas desde y hacia diferentes regiones cerebrales, dentro de las que encontramos señales que se envían a la médula espinal para detener los movimientos, por lo que los músculos de los brazos y piernas se paralizan temporalmente y el cuerpo entra en un estado de relajación e inmovilidad que impide representar los sueños [34]. Adicionalmente, la respiración se vuelve más rápida e irregular y la temperatura corporal no está tan regulada [33].

### 2.1.3. Fisiología del sueño

Debido a que el sueño y el despertar del sueño se encuentran asociados con cambios profundos en las funciones cardiovasculares y respiratorias [35], en este apartado se describirán los cambios de estos sistemas durante este. Teniendo en cuenta que las variaciones tanto de presión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria ocurren en ambas fases del sueño y reflejan interacciones complejas dependientes del estado entre diversos grupos neuronales en el hipotálamo y en tallo cerebral [35].



### 2.1.3.1 Sistema Respiratorio durante el sueño

Durante el sueño, la respiración depende en su mayoría del buen funcionamiento de las señales provenientes de los quimiorreceptores [28]. Los cambios en el control neural de la respiración junto con la disminución del metabolismo basal ocasionan una reducción en la frecuencia respiratoria. Esto, da lugar a un incremento de la resistencia pulmonar, un aumento de la presión arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) y una reducción leve de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), lo que en conjunto se resume en una reducción de la tasa metabólica corporal [36]. Además, la pérdida del estímulo de vigilia, el cual es parte de la generación del ritmo respiratorio para mantener las oscilaciones entre la inspiración y espiración, junto con la reducción del tono muscular respiratorio durante el sueño, puede agudizar la hipoventilación alveolar en algunas enfermedades.

Los cambios dinámicos con alteraciones en el grado de alerta durante el sueño son de igual manera factores potenciales que perturban la respiración, de manera que durante la fase de sueño NREM es relativamente estable, mientras que por el contrario las etapas de sueño ligero y periodos de transición se caracterizan por una regulación autónoma inestable. Esto se debe a que durante la fase REM existen alteraciones específicas del estado alfa/theta que conducen a esta inestabilidad, mientras que en la fase NREM hay una regulación autónoma con un impulso neural de vigilia ausente y un sistema de comportamiento inactivo [37][38].

En general, el sueño puede perturbar la respiración a través de cinco mecanismos [37]:

1. Cambios funcionales en el sistema nervioso central.
2. Fluctuación relacionada con el estado del impacto inhibitorio y excitador sobre la respiración.
3. Disminución del tono muscular esquelético.
4. Atenuación de la respuesta ventilatoria a cargas mecánicas y químicas.
5. Reducción de la capacidad residual funcional y desajuste de la relación ventilación/sangre vinculada con la posición reclinada.

### 2.1.3.2 Sistema Cardiovascular durante el sueño

Este sistema como muchos otros, presenta un funcionamiento diferente en el sueño en relación a la vigilia. Durante el sueño NREM, se presentan dos grandes fases de cambio desde el punto de vista cardiovascular, presentándose un predominio del control parasimpático con reducción de los parámetros hemodinámicos (gasto cardiaco, resistencia periférica, presión arterial y frecuencia cardiaca). La presión arterial y la frecuencia cardiaca alcanzan su mínimo valor durante el sueño NREM en relación a los valores basales en el estado de vigilia [39]. Por el contrario, durante la fase REM el sistema nervioso simpático predomina en la actividad, teniendo incremento en las variables cardiovasculares anteriormente mencionadas y una aproximación de los valores de estas a los típicos en el estado de vigilia, pero usualmente inferiores. Todos estos cambios, se asocian a un incremento en la resistencia de la vía aérea superior por una disminución en su tono muscular[28][39].

### 2.1.4. Trastornos del sueño

Debido a la gran relevancia del sueño en la vida del ser humano, es importante no solo considerar la presencia del mismo sino su mantenimiento, duración, efectos y ausencia de molestias nocturnas relacionadas a este [20][40]. Los trastornos del sueño no son una patología grave en sí misma, sin embargo, tienen ciertas implicaciones en la vida diaria y favorecen la aparición de otras patologías. Su origen es muy variado y en ocasiones aparecen como efecto de otras enfermedades [40]. La calidad de vida se encuentra afectada por los diferentes trastornos del sueño, no solo por la influencia que pueden tener para causar diversas patologías, sino porque generan alteraciones en el funcionamiento diurno, el alerta, la capacidad de concentración entre otros, generando no solo estrés sino accidentes y en casos severos muertes por accidentes laborales o de tránsito [41].

La clasificación de los trastornos de sueño más utilizada es la *Classification of sleep Disorders o ICSD*, la cual distingue seis grandes grupos de enfermedades del sueño (Tabla 2.1).

Insomnios	Trastornos Respiratorios	Hipersomnias Centrales
Insomnio Crónico	Síndrome Apnea/hipopnea del Sueño	Narcolepsia tipo 1
Insomnio de corta evolución	Apneas centrales del sueño	Narcolepsia tipo 2
Otros insomnios	Trastornos de Hipoventilación	Hipersomnia idiopática
	Hipoxemia del sueño	Síndrome de Kleine-Levin
	Ronquido	Síndrome de sueño insuficiente
	Catatrenia	Hipersomnias secundarias
Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia	Parasomnias	Trastornos del movimiento relacionados con el sueño
Fase de sueño retrasada	No relacionadas con REM	Piernas inquietas
Fase de sueño avanzada	Relacionadas con REM	Mov. periódicos de los miembros
Fase de sueño irregular	Síntomas aislados o variantes	Calambres del sueño
Ritmo no de 24h		Bruxismo
Jet-lag		Movimientos rítmicos
Otros trastornos del ritmo		Mioclonías benignas del lactante
		Mioclonías propioespinales

Tabla 2.1: Trastornos del sueño en la ICSD-3 [42]

En general, algunos de los síntomas que producen estos trastornos son agotamiento físico, imposibilidad para conciliar el sueño, sueño diurno y bajo rendimiento, sin embargo, debido a la amplia variedad de trastornos del sueño, hay síntomas específicos para cada uno de ellos [41]. En consecuencia, para el correcto diagnóstico y tratamiento de los pacientes, es necesario tomar un enfoque desde distintas especialidades médicas, que se integran en la unidad del sueño, y realizar un estudio del sueño o polisomnografía, la cual consiste en el registro de diferentes variables fisiológicas durante la noche, permitiendo así conocer la estructura del sueño del paciente y por consiguiente la catalogación de su trastorno [43].

## 2.2 Síndrome de apnea/hipopnea del sueño

El síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHS) es una de las causas más importantes de los trastornos respiratorios del sueño y es frecuentemente asociado con secuelas cardiovasculares y neuropsicológicas severas [3][44]. Se caracteriza por la presencia de varias pausas respiratorias por bloqueo de las vías aéreas en una hora durante la noche, mientras el individuo se encuentra dormido. Dichas pausas pueden corresponder a una apnea (ausencia o reducción superior al 90 % en la amplitud de la señal de flujo respiratorio de más de 10 segundos de duración) o hipopnea (reducción discernible de la señal de flujo superior a 30 % e inferior a 90 % de más de 10 segundos de duración) [3].

Se considera que este trastorno del sueño es consecuencia de una disfunción en el control del tono de los músculos que gobiernan la vía aérea superior (VAS) [45]. Los principales grupos musculares que intervienen en el tono de la VAS son la lengua y el velo del paladar. La lengua está constituida por 8 pares de músculos y 1 impar, donde el músculo geniogloso, encargado de evitar que la lengua caiga sobre la pared faríngea y la epiglotis [46], ha mostrado activarse adecuadamente como respuesta a la apnea en estudios recientes. Sin embargo, los músculos accesorios dilatadores de la faringe fallan en mantener esta activación, por lo que hay un aumento en la inestabilidad y hay una mayor tendencia al colapso durante el sueño [47]. Por otro lado, los músculos que constituyen el velo del paladar, también involucrados en la disfunción neuromuscular durante el sueño y cuyas principales acciones son elevar y tensar el velo del paladar durante la deglución y a su vez siendo fundamentales para la fonación, también son una parte importante para la generación del SAHOS debido al colapso inapropiado durante el sueño [46].

La VAS puede ser considerada como un conducto o tubo muscular que carece de estructuras óseas fijas, por lo que depende enteramente del tono muscular encargado de modular su diámetro antero-posterior y/o lateral [48][44]. Esta está compuesta por la nasofaringe, orofaringe e hipofaringe y durante el sueño, la obstrucción de esta vía puede ocurrir en una de estas divisiones, en un conjunto de ellas o en su totalidad [46]. Esta obstrucción de las vías respiratorias ocasiona una disminución en la cantidad de oxígeno en circulación, por lo que cada episodio de apnea provoca la contracción de las arterias que a largo plazo deriva en una peligrosa hipertensión que puede afectar el corazón, el cerebro o el riñón y se pueden llegar a desarrollar enfermedades cardiovasculares, ictus o diabetes [49][14]. Por otro lado, los sujetos que sufren de este síndrome no pasan por la fase de sueño reparador debido a los efectos causados por el colapso (total o parcial) de las vías aéreas, por lo que a la mañana siguiente la persona se encontrará cansada y si el trastorno dura varios años, la persona puede tener problemas de memoria y/o puede quedarse dormido en situaciones peligrosas [3][41].

### 2.2.1. Método diagnóstico

Debido a la necesidad de realizar una evaluación médica completa y estudios paraclínicos para confirmar la presencia de SAHS, su grado de severidad y estados comórbidos, se realizan estudios del sueño [50]. En la actualidad, el método diagnóstico de referencia o *gold standard* para la evaluación del sueño y los trastornos respiratorios relacionados a este es la polisomnografía (PSG), lo que implica que esta estrategia refleja un alto grado de certeza clínica y puede ser criterio único y suficiente en el diagnóstico del SAHS [51].

La PSG es una prueba en la que se registran diferentes parámetros fisiológicos durante el sueño. Consiste en un registro simultáneo de variables neurofisiológicas, cardiorrespiratorias y de los eventos cardiacos, neurológicos y motores que acontecen durante el sueño que pueden afectar la calidad de este [14][52][53]. Este método investiga principalmente la estructura y los cambios fisiológicos del sueño proporcionando una revisión de dicha estructura, así como de los cambios biológicos y patológicos en el sueño, relacionándolos con las etapas del mismo [14]. La mayoría de las sociedades científicas recomiendan hacer uso de la polisomnografía convencional como procedimiento diagnóstico del SAHS, lo que incluye la continua monitorización de las diferentes variables neurofisiológicas (Electroencefalograma (EEG), Electrooculograma (EOG) y Electromiograma (EMG) submentoniano) y cardiorrespiratorias (Electrocardiograma (ECG), Flujo aéreo oronasal y Esfuerzo respiratorio), así como el nivel de la presión positiva continua nasal y otros parámetros como los movimientos corporales, presión arterial entre otros [53].

### 2.2.2. Tratamiento

El método estándar de tratamiento para el síndrome de apnea/hipopnea del sueño es la terapia de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP – *Continuous Positive Air Pressure*), la cual ha sido efectiva en la restauración del flujo normal de aire en las vías aéreas superiores del sistema respiratorio, facilitando el retorno de las funciones normales del sistema nervioso autónomo y la actividad cardiaca [5].

La terapia CPAP consiste en una “férula neumática” que transmite la presión positiva a toda la VAS e impide su colapso. Se compone de una turbina que transmite dicha presión a través de una mascarilla nasal adaptada a la cara del paciente [54]. Esta terapia causa un fenómeno mecánico que da lugar a un incremento de la sección de la VAS, especialmente en el diámetro de izquierda a derecha, ocasionando un incremento en la capacidad residual funcional. Este tratamiento corrige la SAHOS, de manera que evita la desaturación de oxígeno, los despertares electroencefalográficos (*arousal*) y normaliza la arquitectura del sueño, sin embargo, es importante mencionar que la CPAP no es un tratamiento curativo, por lo que es necesaria una continua aplicación de la misma [54][55].

No obstante, estudios realizados en sujetos pediátricos han logrado identificar que a pesar de la consejería y los contactos telefónicos, los pacientes abandonan el tratamiento antes de los seis meses [56], por lo que, debido a la dificultad en lograr una adecuada adherencia al tratamiento, la terapia CPAP tiene una indicación limitada en pacientes pediátricos, siendo el tratamiento quirúrgico lo recomendado en la mayoría de los casos.

Actualmente, el tratamiento quirúrgico de elección para el AOS en niños es la adenomigdalectomía, la cual consiste en la resección de amígdalas y adenoides. Esta cirugía, ha demostrado una alta efectividad normalizando el índice de apnea/hipopnea y eliminando las desaturaciones de oxígeno [57]. Esto es debido principalmente a que cuando las amígdalas aumentan de tamaño, se provoca una obstrucción al paso de aire en la vía aérea, por lo que al extraerlas, el diámetro del espacio respiratorio aumenta y la resistencia al pasaje de aire disminuye [6]. Adicionalmente, diversos estudios han demostrado el beneficioso efecto de esta cirugía sobre la calidad del sueño, así como sobre el comportamiento y rendimiento escolar [58][59].

## 2.3 Redes fisiológicas

El organismo humano está comprendido por diversos sistemas de órganos que tienen su propia organización estructural y mecanismos reguladores que conducen a un comportamiento transitorio, intermitente y no lineal complejo, los cuales generalmente son estudiados de manera individual. Sin embargo, el organismo es una red integrada en donde todos estos sistemas interactúan continuamente entre sí a través de varios mecanismos de retroalimentación y en diferentes escalas espacio-temporales para optimizar y coordinar su función [7]. Estas interacciones coordinadas son esenciales para mantener la salud y generar diversos estados como lo son el sueño y la vigilia, y una alteración o interrupción en la comunicación de los sistemas puede conducir a una alteración o colapso del organismo, por ejemplo, causando neumonía, hipertensión o fiebre [7].

Recientemente, se ha introducido un enfoque integrador de todo el sistema para el análisis de múltiples medidas con el que se puede obtener nueva información que no era posible adquirir mediante estudio de sistemas individuales [60][8][9]. Además, puesto que cada sistema fisiológico está compuesto por muchos subsistemas que interactúan, el marco de referencia puede extenderse al análisis de redes fisiológicas [60][10], siendo este el enfoque principal de un nuevo campo, la fisiología de redes [7][8]. Esta visión tiene como objetivo desarrollar un marco teórico y comprender cómo la integración horizontal de los sistemas fisiológicos conduce a un comportamiento global y resalta la importancia de observar las interacciones fisiológicas considerando cada sistema como parte de una red más amplia con diversos sistemas conectados entre sí y no solo como una red aislada [7][10][9], por lo que cualquier cambio en alguno de sus subsistemas implica alteraciones en toda la red [52][12].

Este proyecto está enfocado en el entendimiento de la red fisiológica cerebro corazón, Sin embargo, debido a que nos centraremos en el análisis de ECG y EEG y no se realizará un estudio detallado a nivel de estructuras profundas en el cerebro y corazón, nos referiremos a ella como la relación entre la actividad eléctrica cardiaca y cerebral.

### 2.3.1. Actividad eléctrica cardiaca y cerebral

Los sistemas fisiológicos bajo regulación neural, como el sistema cardiovascular y cerebral, exponen grados de actividad e interactividad que cambian transitoriamente con el tiempo en diferentes estados fisiológicos, siendo el sueño, una de las condiciones en las cuales son evidentes las interacciones entre los diferentes sistemas [10]. El sueño es un estado fisiológico que tiene un impacto complejo e importante en la regulación neural de las variables fisiológicas cardiacas y cerebrales, siendo este evidente en señales fisiológicas, incluyendo las oscilaciones de muy baja frecuencia (VLF), baja (LF) y alta frecuencia (HF) de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV) y la amplitud de las diferentes ondas del electroencefalograma ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\gamma$ ) [61][13].

Los estados dinámicos de estos sistemas son modulados continuamente por las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo y la organización por etapas del sueño refleja modulaciones en la actividad autónoma [13]. Diversos estudios han evidenciado que el sueño NREM se encuentra asociado con una disminución de la función simpática y un aumento de la función vagal, mientras que durante la fase de movimiento ocular rápido o sueño REM, se invierten dichas alteraciones [36]. De igual manera, en la densidad espectral de potencia del EEG se observan variaciones relacionadas al estado del sueño, donde la amplitud

de onda disminuye significativamente en bandas lentas ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\theta$ ) y aumenta en las más rápidas ( $\beta$ ,  $\gamma$ ), durante el sueño REM en comparación con las etapas NREM [13][62][18].

Años atrás, las interacciones cardiovasculares y cerebrales durante el sueño se estudiaban solo de manera indirecta, correlacionando los índices cerebrales y de HRV entre sí mediante análisis no dinámicos [13], sin embargo, en años más recientes se ha optado por la investigación de las relaciones entre las amplitudes de ondas de EEG y los índices dinámicos de HRV basándose en análisis bivariados y no causales [16][13][63]. No obstante, es preferible realizar análisis multivariados y causales para analizar las interacciones e interdependencias entre sistemas[12], ya que las redes fisiológicas complejas están compuestas por múltiples nodos, donde cada uno de estos puede representar la actividad de un sistema fisiológico específico que exhibe una dinámica autónoma pero que de igual manera se encuentra conectado a otros sistemas [13].

Las interacciones fisiológicas entre estos sistemas se prueban comúnmente de manera no invasiva, extrayendo información de los sistemas en forma de datos de series de tiempo y aplicando métodos estadísticos para establecer el flujo de información entre estas series de tiempo haciendo uso de la Granger Causality (GC), la cual es un método para identificar la conectividad 'causal' en datos temporales [12].

## 2.4 Causalidad de Granger

La causalidad de Granger, es una noción estadística de influencia causal basada en la predicción a través de la autorregresión vectorial [64]. Este método supone dos variables, donde la primera corresponde al sistema objetivo y la segunda al sistema de control, siendo útil en la determinación de la influencia del sistema de control sobre el comportamiento del sistema objetivo haciendo uso de un modelo autorregresivo (AR) [12][15].

La causalidad de Granger de una variable  $Y$  a  $X$ , escrito adecuadamente como  $F_{Y \rightarrow X}$ , cuantifica el grado en el que el pasado de  $Y$  ayuda a predecir  $X$ , más allá del grado en que  $X$  está predicho por su propio pasado [64][65], por lo que la GC cuantifica la reducción en el error de predicción cuando el pasado de  $Y$  se incluye en las variables de un modelo AR para  $X$ .

Sin dejar de lado la relevancia del análisis lineal a través de la GC, existen varios estudios en los que se presentan inconvenientes al momento de analizar un grupo de datos, ya que se tienen desventajas como la naturaleza lineal de su cálculo, la suposición estadística en los datos y la distribución normal con varianza uniforme. Debido a esto, en la última década se ha propuesto el uso de redes neuronales artificiales en la obtención de información sobre dicha causalidad, mejorando las desventajas anteriormente mencionadas [15][17]. El principal problema del enfoque lineal en las pruebas de causalidad es que dichas pruebas pueden tener baja potencia para detectar ciertas relaciones causales no lineales [66]. Al utilizar redes neuronales como herramienta para evaluar la causalidad en el sentido de Granger se introduce el término Neural Networks Granger Causality (NNGC), con el cual, en lugar de ajustar modelos predefinidos, entrenamos una red neuronal para estimar el objetivo utilizando solo los estados pasados que pueden explicar mejor la serie objetivo [17].

Las redes neuronales artificiales son modelos en los que las unidades conocidas como neuronas se conectan para formar arquitecturas específicas, siendo uno de los modelos de predicción más precisos y utilizados en tareas de pronóstico [15]. Esto se debe a que posee una serie de características distintivas que las hacen valiosas y atractivas para la solución de

estos problemas. Dentro de estas características encontramos que, a diferencia de los métodos tradicionales, las redes neuronales artificiales son métodos autoadaptativos impulsados por datos, por lo que existen muy pocas suposiciones a priori sobre los modelos del problema, de igual manera, estas pueden generalizarse, por lo que después de conocer los datos pueden inferir correctamente la parte “invisible” incluso si los datos de la muestra contienen información ruidosa y finalmente, son no lineales, siendo más adecuadas que otros métodos de predicción en los que se asume que las series de tiempo se generan a partir de procesos lineales en donde el mecanismo subyacente no lo es [67].

El perceptrón multicapa (MLP) es la estructura de red neuronal más utilizada, siendo conocido por su capacidad de obtener modelos de pronóstico de una manera similar a la de los modelos AR, pero debido a su no linealidad son conocidos como modelos autorregresivos no lineales (NAR) [67]. Debido a esta característica, se presenta una alternativa para el cálculo de la causalidad de Granger en sentido no lineal aprovechando los modelos de redes neuronales artificiales [15][17].





### 3.1 Base de datos

Para el desarrollo de este proyecto se hizo uso de una base de datos de polisomnografía recopilada en la unidad de sueño de la Fundación Neumológica Colombiana de 2017 a 2019, empleando un polisomnógrafo marca Respiromics modelo Alice 5. La base de datos está compuesta por registros adquiridos de 10 pacientes pediátricos ( $n = 5$  hombres y  $n = 5$  mujeres, cuyas edades oscilaron entre los 2 y los 13 años) que fueron tratados en la fundación, por lo que se tienen en total 20 registros que corresponden a las etapas pre y post tratamiento de cada uno de los pacientes y cuyo promedio de tiempo en cama fue de 8.17 horas. Los estudios polisomnográficos se realizaron en dos partes: la primera parte respirando aire ambiente y el resto del registro respirando con oxígeno suplementario. Los datos se clasificaron en dos conjuntos diferentes: i) Conjunto de sujetos con SAHS y ii) Conjunto de CPAP con datos de los mismos sujetos con SAHS, pero después de administrar el tratamiento.

Las tablas 3.1 y 3.2 muestran las características de ambos grupos, así como cierta información del estudio y cálculos respecto al sueño realizados por la herramienta para cada uno de los sujetos.

En estas tablas podemos encontrar información demográfica de los sujetos así como información recopilada durante el estudio, dentro de la que se detalla el tiempo en cama o duración del estudio de PSG, el índice de apnea/hipopnea (IAH), el cual es la suma de apneas e hipopneas por hora de sueño, además del número de apneas/hipopneas identificadas, y el tiempo promedio de duración de estas para cada uno de los sujetos tanto en la etapa previa como posterior al tratamiento quirúrgico. En general podemos observar como tanto el índice de apnea/hipopnea como el número de apneas identificadas disminuye en la etapa posterior a la cirugía, sin embargo, se evidencia como uno de los pacientes (sujeto 7) tiene un efecto contrario ante el tratamiento, lo cual se debe a que a pesar de la evidencia que sostiene que la adenoamigdalectomía mejora el SAHS, en algunos casos el PSG no se normaliza y quedan síntomas residuales del trastorno respiratorio [57].

Sujeto	Edad	Sexo	IAH/h	Tiempo en Cama (min)	$\mu$ Arousals	No. Apneas/Hipopneas	Tiempo Promedio (seg)
1	5	F	28	531.7	15.9/h	208	11.3
2	3	M	8.7	500.9	12.1/h	65	7.9
3	11	M	4.7	519	10.5/h	39	11.5
4	6	F	6.9	525.3	16.6/h	46	8.2
5	8	M	16.1	491.5	5.5/h	123	9.5
6	7	M	5.3	488	8.7/h	35	11.3
7	4	F	64.1	360.5	17.4/h	295	7.3
8	6	F	10.6	445.5	11.3/h	77	10.1
9	3	M	83.6	525.3	15.5/h	697	13.9
10	7	F	14.3	511.9	10.7/h	92	9.4

Tabla 3.1: Características e información del estudio de los Pacientes antes del tratamiento.

Sujeto	Edad	Sexo	AHI/h	Tiempo en Cama (min)	$\mu$ Arousals	No. Apneas/Hipopneas	Tiempo Promedio (seg)
1	5	F	3.2	450.6	16.2/h	20	7.6
2	5	M	1.6	515.5	3.7/h	11	8.3
3	13	M	4.6	480.5	9.5/h	34	10.4
4	7	F	1.7	439.4	8.3/h	12	9.3
5	10	M					
6	8	M	0.1	438.5	8.1/h	1	10
7	5	F	44.4	474.4	15.1/h	330	9.8
8	7	F	3.3	430.5	9.6/h	22	9.3
9	4	M	6.6	511	16.3/h	45	10.5
10	8	F	5.3	440.8	5/h	33	10.5

Tabla 3.2: Características e información del estudio de los Pacientes post tratamiento.

Cabe resaltar que cada estudio de PSG fue examinado por un técnico con experiencia en medicina del sueño y la presencia o ausencia de apnea se etiquetó en épocas de 30 segundos de acuerdo con las reglas de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño (AASM) [68].

Por otro lado, durante este estudio se realizó un monitoreo continuo y simultaneo de electroencefalograma (3 canales), electrooculograma de ambos ojos, electromiograma mandibular y de miembros inferiores, flujo de cánula de presión nasal, movimientos de tórax y de abdomen, saturación de oxígeno con oxímetro de pulso, electrocardiograma, micrófono traqueal (detección de ronquido) y sensor de posición corporal. Sin embargo, las señales incluidas para análisis en este trabajo son los registros electroencefalográficos (canal C4-A1) y electrocardiográficos (Derivación II), los cuales se muestrearon a 200 Hz con 16 bits de resolución. Siendo el canal de EEG seleccionado teniendo en cuenta la recomendación de su uso para los estudios de trastornos respiratorios durante el sueño, puesto que en este las ondas alpha se identifican con mayor claridad, facilitando así la detección de despertares transitorios que suelen poner fin a las apneas y dan lugar a la fragmentación del sueño [53]. De igual manera, al realizar una revisión de la literatura de estudios relacionados [11][12][18][63], se encontró que estos hacen uso de estas señales para representar las interacciones entre el sistema cerebral y cardiaco, por lo que el preprocesamiento de dichas señales se planteó de acuerdo a lo establecido previamente en la literatura.

Finalmente, es importante mencionar que los registros de obtuvieron de forma retrospectiva y anónima, por lo que los datos se adquirieron a partir del comité de ética aprobado por la Fundación Neumológica Colombiana, documento que puede ser consultado en los anexos.

### 3.2 Preprocesamiento

Como es mencionado con anterioridad, diversos estudios [10][13][63] sugieren que la representación topográfica de la actividad eléctrica del cerebro y del corazón puede representarse por la interconexión de sus subsistemas, por lo que se hizo uso de ocho series de tiempo de potencias normalizadas de cada registro de PSG, las cuales corresponden a cinco subbandas de EEG ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\gamma$ ) y tres de HRV (VLF,LF,HF).

Para esto, se realizó la extracción de las señales de EEG y ECG del polisomnograma. Las series de tiempo de EEG pasaron por un proceso en el que se quitó la tendencia lineal que tiene la serie y se filtraron haciendo uso de un filtro Butterworth pasa banda en el rango de 0.01 a 45Hz. Posteriormente, se aplicó la transformada rápida de Fourier en ventanas consecutivas de 30 segundos y mediante integración trapezoidal se calcularon las potencias de cada subbanda, definidas para este trabajo como  $\delta$ : 0.5-3Hz,  $\theta$ : 3-8Hz,  $\alpha$ : 8-12Hz,  $\beta$ : 12-16Hz,  $\gamma$ : 16-25Hz. Finalmente, la media de la potencia para cada subbanda se normalizó con la potencia de la subbanda EEG en la grabación de toda la noche.

Por otro lado, la serie de tiempo de ECG fue remuestreada a 400Hz para afinar la precisión de la detección de los picos R y empleando un código de Matlab basado en el algoritmo de Pan Tompkins y adaptado por Sedghamiz en el 2014 [69], fueron obtenidas las series temporales de los intervalos RR. Cada uno de estos intervalos fue interpolado, remuestreado a 8 Hz, desviado linealmente y subdividido en ventanas de 60 segundos superpuestas por los últimos 30 segundos con el propósito de realizar el cálculo de las tres subbandas de HRV, definidas como VLF: 0.003-0.04 Hz, LF: 0.04-0.15 Hz y HF: 0.15-0.4 Hz. Para finalizar, se calculó la transformada rápida de Fourier para obtener el espectro de potencia de cada subbanda y se normalizó a la potencia total de HRV de todo el registro.

### 3.3 Cálculo de la causalidad de Granger

Para la realización de este cálculo, se utilizó la *toolbox* MVGC (Multivariate Granger Causality) [65] para obtener información de la conectividad, esta toolbox implementa rutinas numéricas a partir de datos de series de tiempo, tanto condicionales como incondicionales, para el cálculo de la causalidad de Granger. Esta herramienta hace uso de algunos aspectos avanzados de la teoría del modelo AR, por lo que para un análisis válido de GC, los coeficientes del vector autorregresivo (VAR) deben ser estables, lo que significa que dichos coeficientes no crecen sin límite, incluso para un orden de modelo infinito y su estabilidad se traduce en que los coeficientes VAR definen un proceso estacionario de covarianza [65].

La primera etapa desarrollada por la toolbox corresponde a la determinación del orden de modelo más apropiado para la regresión, de manera que se equilibre el número de parámetros para lograr un mejor ajuste del modelo y al mismo tiempo se evite sobreajustar una secuencia de datos finitos [65]. En este caso se hizo uso del criterio de información de Akaike (AIC), el cual es un método simple y objetivo para seleccionar el modelo más adecuado para caracterizar los datos experimentales. Este, es un estimador de la calidad relativa de cada modelo estadístico en relación con cada uno de los otros modelos para un conjunto de datos y formula el problema de selección de modelos de manera que no se busca el modelo que mejor se ajuste sino el que menos información pierde, es decir, el que presente un menor valor AIC [70].

La siguiente etapa corresponde a la obtención de estimaciones de los parámetros del modelo para minimizar su error. Cabe resaltar que la toolbox MVGC evita estimar los parámetros del modelo reducido por separado, y una vez estimados los modelos y parámetros, la toolbox solo hace uso de estos para los cálculos posteriores [65].

Estos modelos se obtuvieron mediante el cálculo de un sistema Autorregresivo multivariado de orden  $\rho$ , donde el modelo completo en donde tenemos en cuenta la influencia de la serie de tiempo Y sobre X puede ser representado por:

$$X_n(t) = \sum_{j=1}^{\rho} A_{nn,j} X_n(t-j) + \sum_{j=1}^{\rho} A_{nm,j} Y_n(t-j) + \varepsilon_n(t) \quad (1)$$

Donde  $Xt$  corresponde a la serie de tiempo,  $\rho$  al orden del modelo,  $\varepsilon_n$  al error de predicción y  $Aj$  a la Matriz de coeficientes de regresión, y debido a que el cálculo de GC se realiza con ocho series de tiempo para observar las relaciones entre cada par de subbandas se tienen 56 ecuaciones del modelo autorregresivo completo para cada sujeto, en donde cada subbanda toma el rol de serie objetivo en relación con cada una de las demás series.

En la ecuación 1 tenemos que la dependencia de  $Xt$  del pasado de  $Y$  esta encapsulada en los coeficientes de la matriz  $Aj$ , sin embargo, en el caso en el que cada uno de estos coeficientes  $A_{xy,n}$  son igual a cero no existe dependencia condicional de  $X$  en el pasado de la serie de tiempo  $Y$ , lo que nos lleva a considerar no solo este modelo sino un modelo AR reducido, de modo que la serie de tiempo  $X_t$  este predicha solo por su propio pasado [65].

Adicionalmente, el modelo reducido, en el que cada una de las subbandas, representadas como  $X_n$ , están predichas solo por su propio pasado puede ser representado por:

$$X_n(t) = \sum_{j=1}^{\rho} A_{nn,j} X_n(t-j) + \varepsilon'_n(t) \quad (2)$$

Una vez se tienen las estimaciones de todos los parámetros relevantes, tanto para el modelo completo como para el reducido, se calcula la secuencia de autocovarianza de acuerdo con el modelo VAR y se realizan diversas comprobaciones de errores y diagnósticos, por lo que, si los datos presentan problemas como la no estacionariedad, colinealidad, etc, en este punto se proporcione información útil sobre lo que salió mal. Finalmente, el estimador de muestra de causalidad se obtiene mediante la sustitución de las matrices de covarianza de residuos por sus estimadores respectivos y se realiza una prueba de significancia con la que obtenemos la información de causalidad [65].

### 3.4 Cálculo de la causalidad de Granger empleando redes neuronales

Para la determinación de la causalidad de Granger en modo no lineal mediante el uso de redes neuronales artificiales, se emplearon modelos autorregresivos no lineales NAR y NARX. De manera similar a el modelo AR lineal reducido y completo, los modelos NAR usan solo una serie de tiempo para obtener el pronóstico de sí mismo y los modelos NARX incluyen una serie de tiempo exógena para determinar la influencia de esta segunda sobre el pronóstico de la serie objetivo. Estos modelos pueden estar descritos por:

$$X_n(t) = \tanh\left(\sum_{j=1}^{\rho} A_{nn,j} X_{t-j} + \varepsilon'_n(t)\right) \quad (3)$$

$$X_n(t) = \tanh\left(\sum_{j=1}^{\rho} A_{xx,j} X_{t-j} + \sum_{j=1}^{\rho} A_{xy,j} Y_{t-j} + \varepsilon_n(t)\right) \quad (4)$$

Donde las ecuaciones 3 y 4 representan los modelos NAR y NARX respectivamente. En estas, de manera similar a los modelos AR,  $X_n$  corresponde a la serie de tiempo objetivo,  $\rho$  al orden del modelo,  $\varepsilon_n$  al error de predicción de cada modelo y  $A_j$  a los coeficientes que relacionan los sistemas o pesos sináptico. Sin embargo, en estas aparece un nuevo término correspondiente a una función no lineal, en este caso la tangente hiperbólica, encargada de incluir la no linealidad que cambia el modelo AR a un modelo NAR y NARX.

Para el desarrollo del algoritmo, y debido a que los modelos de redes neuronales artificiales tienen la particularidad de depender de los pesos sinápticos, inicialmente se realizaron experimentos que contribuyeran a determinar el número de entradas. Para esto se modificaron los hiperparámetros del modelo, los cuales corresponden a esos parámetros que son ajustables y permiten controlar el proceso de entrenamiento de las redes, como lo son el número de lags o datos pasados, el número de neuronas en la capa oculta y el porcentaje de datos utilizado para el entrenamiento. Este proceso de ajuste, permite producir el mejor rendimiento de las redes desarrolladas, sin embargo, debido a que el valor óptimo de cada hiperparámetro no se puede conocer a priori se tienen que utilizar reglas genéricas, valores funcionales en problemas similares o buscando la mejor opción mediante prueba y error, por lo que los experimentos realizados se basaron en la variación de estos parámetros.

Inicialmente, se variaron el número de datos pasados y el número de neuronas en la capa oculta entre 1 y 5 buscando un modelo con un bajo error y baja complejidad. No obstante, al analizar el desempeño de las redes y observar los errores generados por ambos modelos en las diferentes interacciones analizadas en los diferentes sujetos, se determinó que no es adecuado hacer uso de valores pequeños (1 y 2) en dichos parámetros, puesto que el error obtenido es mayor en comparación a el error observado en valores superiores, por lo que se decidió suprimir dichos valores y ampliar el rango superior en la misma proporción, desempeñando nuevamente los experimentos variando el número de atrasos y neuronas en la capa oculta en el rango de 3 a 7. Al analizar los errores obtenidos para cada modelo con el nuevo rango, observamos un mejor desempeño de las diferentes redes en comparación al experimento pasado, por lo que se procedió a hacer un análisis más detallado del desempeño de cada una de las redes generadas para cada interacción en los diferentes sujetos que contribuyeran a establecer el adecuado valor de los hiperparámetros modificando el porcentaje de datos para entrenamiento, usando 50 %, 60 % y 70 % y haciendo uso de una función de entrenamiento de red que actualiza los valores de peso y sesgo de acuerdo al algoritmo de retropropagación resiliente (Rprop), ya que este presenta un adecuado rendimiento y velocidad en comparación con otros algoritmos [71][72]. Por otro lado, debido a que los modelos se inicializan con pesos sinápticos aleatorios y en vista de la necesidad de comprobar el real desempeño de las diferentes redes haciendo uso de los diferentes valores para cada parámetro, las arquitecturas se probaron con 100 inicializaciones y la elección de estos parámetros se basó en el desempeño de la red.

La tabla 3.3 presenta la media de algunos de los errores obtenidos por cada modelo al variar los parámetros mencionados en los rangos establecidos, resaltando que en análisis realizado fue mucho más allá de lo presentado en dicha tabla, teniendo en cuenta la gran variedad de posibles combinaciones al variar cada uno de los hiperparámetros en dichos rangos, así como del número de sujetos y de interacciones estudiadas. Por lo que el objetivo de esta tabla es ejemplificar el desempeño de las diferentes redes con la modificación de los parámetros de entrenamiento.

Porcentaje de datos para entrenamiento	Datos pasados	Neuronas en la capa oculta	Error modelo NAR	Error modelo NARX
50 %	1	5	0.0950	0.0617
		6	0.0897	0.0608
		7	0.0762	0.934
50 %	2	1	0.0669	0.0894
		3	0.0693	0.0518
		4	0.0884	0.0729
60 %	4	3	0.0884	0.0587
		4	0.0667	0.0478
		5	0.0740	0.0593
60 %	6	3	0.0942	0.0420
		4	0.0936	0.0454
		5	0.0663	0.0410
60 %	7	3	0.0474	0.0372
		4	0.0667	0.0581
		5	0.0720	0.0609
70 %	3	3	0.0869	0.0497
		6	0.0674	0.0518
		7	0.0726	0.0544
70 %	5	3	0.0877	0.0453
		6	0.0904	0.0431
		7	0.0705	0.0477
70 %	7	3	0.0646	0.0655
		6	0.0902	0.0605
		7	0.0942	0.0766

Tabla 3.3: Errores de los modelos NAR y NARX obtenidos mediante la variación de los hiperparámetros.

Como vemos, algunas de las arquitecturas estudiadas presentan un elevado error para ambos modelos en comparación a las demás, como lo es el caso de el uso de 70 % de datos para entrenamiento y 7 lags y neuronas en la capa oculta o los relacionados al empleo de hiperparámetros de valores pequeños como el uso de 1 o 2 datos pasados y/o neuronas en la capa oculta, mientras que con valores mas elevados para estos parámetros se observa un error reducido pero solo para uno de los modelos, como es el caso de las arquitecturas en las que se hace uso de un 60 % de datos para entrenamiento y 6 datos pasados y las correspondientes a un 70 % de datos para entrenamiento y 5 datos pasados, por lo que al observar los errores y compararlos buscando un adecuado desempeño y minimo error para ambos modelos, se determinó que los hiperparámetros adecuados para este estudio venían dados por el uso de un 60 % de datos para entrenamiento, siete lags o datos pasados y tres neuronas en la capa oculta, obteniendo así la siguiente arquitectura para cada modelo:

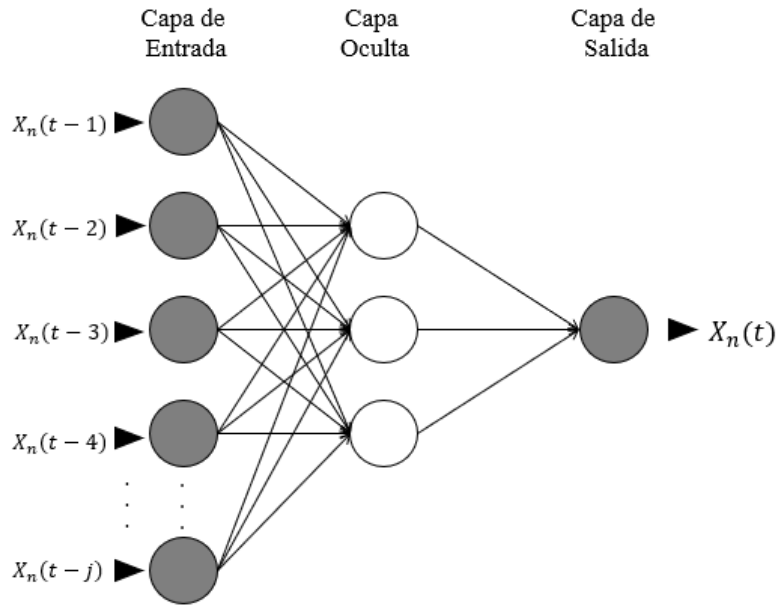


Figura 3.2: Arquitectura empleada con el modelo NAR.

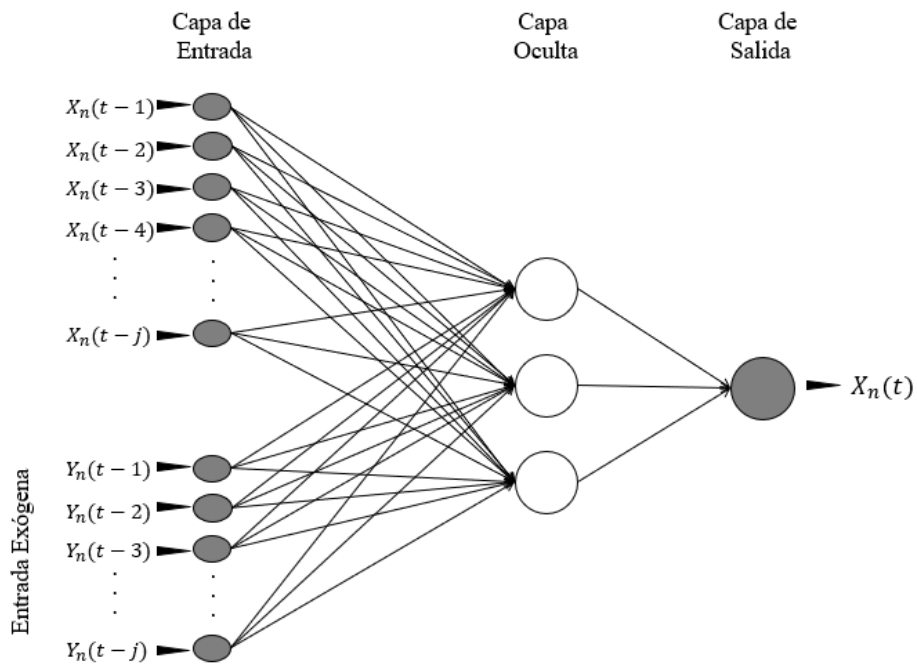


Figura 3.3: Arquitectura empleada con el modelo NARX.

Teniendo definidos los parámetros a usar, cada red neuronal necesaria para la determinación de la causalidad de Granger para cada par de subbanda de cada uno de los pacientes se realizó siguiendo la misma serie de pasos generales mostrados a continuación.



Figura 3.4: Esquema general para el cálculo de NNGC.

Como vemos en la figura 3.4 el primer paso consistió en la división de las series de tiempo en trozos, de manera que el 60 % de estas fueron usadas para el entrenamiento de la red y el 40 % restante para su verificación. Paso seguido se realizó la creación del modelo haciendo uso de los parámetros establecidos en la etapa de experimentación y herramientas proporcionadas por el software Matlab. De igual manera se normalizaron y ajustaron los datos, convirtiendo los vectores en celdas para hacer uso de herramientas que minimizaran los errores a la hora de generar las entradas (series fuente y objetivo) para el entrenamiento de la red. Posteriormente se realizó su entrenamiento y su correspondiente validación, generando de la misma manera que en la fase de experimentación 100 inicializaciones. Al obtener la salida de la red neuronal, se procedió a realizar el cálculo de diferentes errores entre la predicción realizada por la red y la serie objetivo, en este caso se cálculo el error cuadrático medio (MSE) y el error absoluto medio (MAE), con los que se realizaron histogramas para comprender el desempeño de los modelos.

Finalmente, se aplicó la prueba de Mann-Whitney Wilcoxon sobre el MSE para determinar si las diferencias entre los modelos NAR y NARX eran estadísticamente significativas, Esta prueba estadística tiene como finalidad contrastar la igualdad de las distribuciones de probabilidad de dos muestras independientes mediante la comparación de sus medias [73], por lo que las hipótesis planteadas para su realización son:

$H_0$ : La media del error del modelo NAR es igual a la media del error del modelo NARX.

$H_1$ : La media del error del modelo NAR es diferente a la media del error del modelo NARX.

Donde la hipótesis nula corresponde a que ambas muestras, en este caso los errores de los modelos NAR y NARX, tienen igual promedio de puntuación en la prueba y la hipótesis alternativa a que las puntuaciones de las muestras no provienen de poblaciones con promedios idénticos.

Después de establecer para cada uno de los pares de subbandas si la información proporciona evidencia estadística significativa para establecer diferencia entre los modelos, se procedió a verificar si la media del error del modelo NARX era menor a la del modelo NAR, en cuyo caso se detectaría conectividad entre las subbandas analizadas, estableciendo la existencia de causalidad. En este punto es importante mencionar que el proceso completo del desarrollo de la red neuronal fue implementado para cada una de las interacciones analizadas, por lo



que se generaron 56 redes neuronales artificiales por cada sujeto estudiado, obteniendo así las interacciones de las ocho series de tiempo (cinco subbandas del EEG y tres de HRV) para cada uno de estos en etapas de pre y post tratamiento.

Finalmente, cada sujeto fue representado por una matriz binaria, en la que los valores asignados uno y cero dependían de la existencia o no de causalidad respectivamente, y debido a que el análisis del presente estudio se basa en la comparación de dos grupos: Conjunto de sujetos con SAHS y conjunto de los mismos sujetos en etapa de post-tratamiento, para cada uno de los grupos estas matrices fueron sumadas interacción por interacción, obteniendo una matriz general que representaría el número de sujetos que presentan una causalidad significativa en cada par de subbandas para los conjuntos analizados.

### 3.5 Análisis comparativo

Para realizar la comparación entre los conjuntos y observar sus diferencias se aplicó la prueba de McNemar, la cual es útil para decidir si se puede o no aceptar que un determinado tratamiento induce un cambio en la respuesta de los elementos sometidos al mismo [74]. Esta, es utilizada para evaluar las variaciones de una variable dicotómica antes y después de determinada circunstancia, siendo en nuestro caso la existencia o no de causalidad los valores que puede adoptar la variable, y donde se cuantificaran los cambios que se presenten entre estos valores para cada par de subbanda en los diferentes grupos analizados, por lo que para llevar a cabo dicha prueba, se formularon las siguientes hipótesis:

$H_0$ : El tratamiento no induce cambios significativos en la interacción causal del par de subbandas.

$H_1$ : El tratamiento induce cambios significativos en la interacción causal del par de subbandas.

En la prueba de McNemar, los resultados se presentan en una tabla 2x2, de manera que si incluimos los parámetros del presente estudio esta quedaría de la siguiente forma:

	Post Tratamiento	
Pre Tratamiento	Hay causalidad	No hay causalidad
Hay causalidad	A	B
No hay causalidad	C	D

Donde las celdas muestran las cuatro posibilidades (A,B,C,D) de los pares caso-control, por lo que los casos que muestran cambios entre la primera y segunda respuesta aparecen en las celdas B y C, de manera que si el individuo es clasificado en la celda B se debe a un cambio de presencia de causalidad a no causalidad en el par de subbandas analizado, si es clasificado en la celda C presenta un cambio de no causalidad a causalidad y en caso de no observarse ningún cambio es clasificado en las celdas A y D [75].

Cabe resaltar que en esta prueba para encontrar la significancia solamente nos interesa conocer las celdas que presentan cambios (B y C), de manera que el cálculo del estadístico de prueba aplicando la corrección de Yates corresponde a:

$$T_1 = \frac{(|B - C| - 1)^2}{B + C} \approx \chi_1^2 \quad (5)$$

y finalmente la regla de decisión para esta estadística de contraste, tomando como nivel de significancia  $\alpha = 0.05$ , corresponde a rechazar la hipótesis nula  $H_0$ , si:

$$T_1 \geq \chi_{\alpha/2(1g.l.)}^2 \quad (6)$$

Sin embargo, debido a que en nuestro caso  $B+C < 25$  y no se cumple el tamaño mínimo, la aproximación del estadístico  $\chi^2$  no es buena y es necesario emplear un test binomial en el que  $x = C$ ,  $n = C + B$  y  $p = 0.5$ , por lo que la hipótesis nula se rechaza en caso de que el  $p$  valor obtenido sea menor a 0.5

### 3.6 Contraste de resultados con grupo de control

Contar con un grupo de control es una parte vital de cualquier estudio, ya que este nos permite no solo realizar comparaciones entre los grupos correspondientes a las etapas previas y posteriores al tratamiento, sino que al contar con un punto de referencia, posibilita conocer si los cambios inducidos sobre los sujetos, debidos a el tratamiento, promueven una respuesta similar a la observada en los sujetos sanos, indicando la eficacia del tratamiento. Sin embargo, la base de datos utilizada para la realización del presente estudio no contaba con un grupo de control de sujetos sanos. No obstante, el grupo de investigación que hace parte del proyecto relacionado, y dentro del cual se enmarca la presente tesis, ha realizado estudios en sujetos pediátricos sanos haciendo uso de la metodología expuesta, en la que se obtuvieron resultados de la causalidad de Granger para cada una de las subbandas analizadas en el presente trabajo, por lo que dichos resultados, correspondientes a 10 sujetos, serán incluidos y presentados como grupo de control. Esto, con el objetivo de realizar un análisis completo y observar no solo los cambios producidos por el tratamiento quirúrgico sobre la relación entre la actividad eléctrica cerebral y cardiaca sino determinar las alteraciones causadas por el SAHS y las similitudes que genera la adenoamigdalectomía en referencia a los sujetos sanos, para lo cual se empleara el test estadístico de Chi-cuadrado con un  $p$  valor  $< 0.05$  considerado significativo.

## Capítulo 4

# RESULTADOS

En el presente capítulo se encuentra la recopilación de los resultados obtenidos mediante el cálculo de la causalidad de Granger en sentido lineal haciendo uso de la toolbox MVGC, así como del cálculo de esta mediante el uso de redes neuronales artificiales para cada uno de los pares de subbandas analizadas, incluyendo los resultados de las pruebas estadísticas de chi-cuadrado de McNemar con las que se determinó la influencia del tratamiento quirúrgico con adenoamigdalectomía sobre las causalidades en cada una de estas para el conjunto de sujetos, además de la representación de las interacciones detectadas mediante diagramas de flujo de la información para cada uno de los grupos estudiados.

Como es mencionado en el capítulo anterior, inicialmente el estudio se realizaría haciendo uso de 10 sujetos en sus etapas de pre y post tratamiento, sin embargo, al estudiar la base de datos se evidenció la presencia de saturaciones y errores de sensado en la señal de ECG en dos sujetos, por lo que para evitar errores se decidió suprimir los registros de dichos pacientes y realizar el estudio con los ocho sujetos restantes. En la figura 4.1 podemos observar el comportamiento de la señal de ECG en los sujetos descartados, en los que la señal alcanzó el límite máximo o mínimo permitido por lo que se encontraron saturaciones. Además, en diferentes puntos de la señal, se detectó una alta presencia de ruido que ocasiona una pérdida de la señal de ECG y un error en los cálculos posteriores. Estos artefactos, independientemente del adecuado posicionamiento de los electrodos y sensores y debido a la naturaleza del estudio, con el paso del tiempo y como consecuencia del movimiento es común encontrar artefactos que pueden tener su origen en el cuerpo del paciente, en su entorno o en los instrumentos.

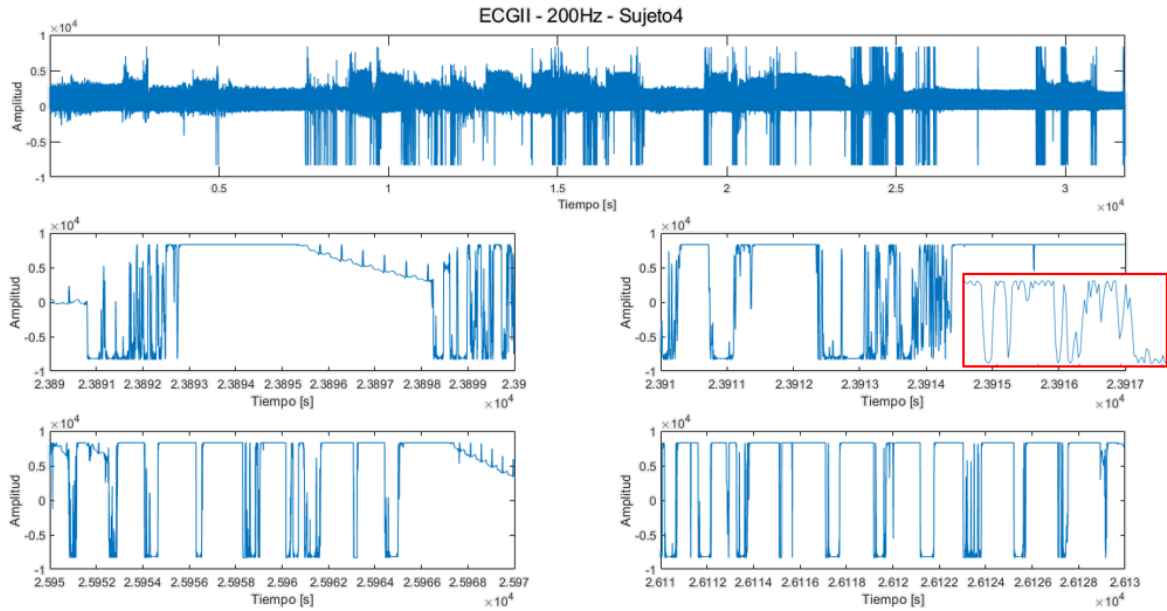


Figura 4.1: Señal electrocardiográfica del sujeto 4 en la que se evidencian artefactos durante su adquisición.

Partiendo de este punto, a continuación se muestran los resultados obtenidos al analizar la relación entre la actividad eléctrica del corazón y la actividad eléctrica del cerebro para los ocho sujetos que no presentaron problemas de ruido y saturación en las señales analizadas.

#### 4.1 Análisis lineal a través de la causalidad de Granger

Los datos se analizaron para cada par fuente-objetivo en cada uno de los grupos. La figura 4.2 representa la cuantificación de interacciones causales entre cada par de subbanda de EEG y ECG tanto para el grupo pre como post tratamiento, donde las filas indican las subbandas fuente y las columnas las subbandas objetivo. En el caso de la auto-interacción (diagonal de la matriz), los valores de causalidad no se calcularon y se les asignó un valor por defecto de cero y en las interacciones entre los pares para cada uno de los sujetos los valores se asignan con 0 o 1, donde el 1 representa la presencia de causalidad y 0 su opuesto y cuyos resultados para cada uno de estos sujetos puede observarse en la sección de anexos. Posteriormente, cada una de las matrices obtenidas fue sumada interacción por interacción, obteniendo los resultados para cada uno de los grupos mostrados en la figura 4.2, donde las barras de escala a un lado de cada matriz representan el número de sujetos que muestran presencia de esta interacción, de modo que las tonalidades rojizas y anaranjadas reflejan una significancia en la relación de sus correspondientes subbandas en un mayor número de sujetos y las tonalidades azules la presencia de conectividad entre las subbandas en una proporción no significativa de los sujetos estudiados. Finalmente, es importante resaltar que la matriz de resultados se dividió en cuatro cuadrantes, los cuales corresponden a la interacción corazón-cerebro, corazón-corazón, cerebro-corazón y cerebro-cerebro, visualizando de una manera mucho más sencilla la conectividad detectada tomando cada uno de estos sistemas como fuente y objetivo y viendo como varía el

flujo de la información entre estos.

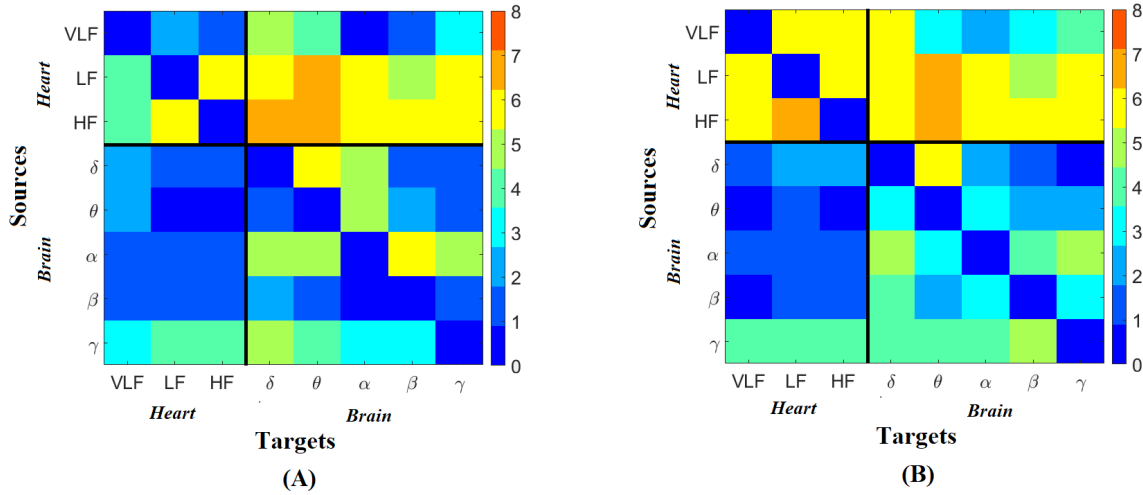


Figura 4.2: Resultados de sujetos con causalidad significativa empleando GC en los diferentes pares de subbandas para los conjuntos analizados. A) Conjunto de sujeto con SAHS. B) Conjunto de sujetos en etapa de post-tratamiento.

Los resultados en el grupo de los sujetos con SAHS (Figura 4.2A) muestran que los valores de GC en los pares  $\delta \rightarrow \theta$  y  $\alpha \rightarrow \beta$  en las interacciones cerebro-cerebro fueron significativos para la mayoría de los sujetos, de igual manera que para las interacciones corazón-corazón se evidencia que los pares  $LF \rightarrow HF$  y  $HF \rightarrow LF$  tuvieron una causalidad significativa, mientras que en los demás pares de subbandas de interacciones cerebro-cerebro y corazón-corazón se observa una causalidad para menos del 75 % de los sujetos, por otro lado, las interacciones corazón-cerebro muestran una gran proporción de causalidad significativa para las subbandas LF y HF con respecto a las 5 subbandas cerebrales, mientras que en las interacciones cerebro-corazón observamos una causalidad significativa para menos del 50 % de los sujetos.

De manera similar, los resultados en el grupo de los sujetos en etapa de post tratamiento (Figura 4.2B), también evidencian una causalidad significativa para la mayoría de sujetos en el par  $\delta \rightarrow \theta$ . Sin embargo, para las interacciones corazón-corazón se observa no solo la presencia de causalidades significativas en dos pares de subbandas sino para cada una de ellas (exceptuando las auto-interacciones) para la mayoría de los sujetos, manteniendo la proporción para el par  $LF \rightarrow HF$  e incrementándola para  $HF \rightarrow LF$  y de igual manera se observa una conservación de las causalidades para las subbandas LF y HF y un incremento en las causalidades detectadas en la subbanda VLF para la interacción corazón-cerebro y un incremento generalizado en las interacciones cerebro-cerebro.

Mediante la aplicación del test estadístico chi-cuadrado de McNemar se determinó la existencia de cambios en la etapa posterior al tratamiento sobre cada una de las subbandas analizadas, por lo que la figura 4.3 presenta los  $p$  valores de chi-cuadrado con una significancia de 0.05 para evaluar la hipótesis nula, donde las tonalidades azules (valores inferiores a 0,5) evidencian que después del tratamiento quirúrgico (adenoamigdalectomía) se identificaron

cambios significativo en la causalidad del par de subbandas correspondiente.

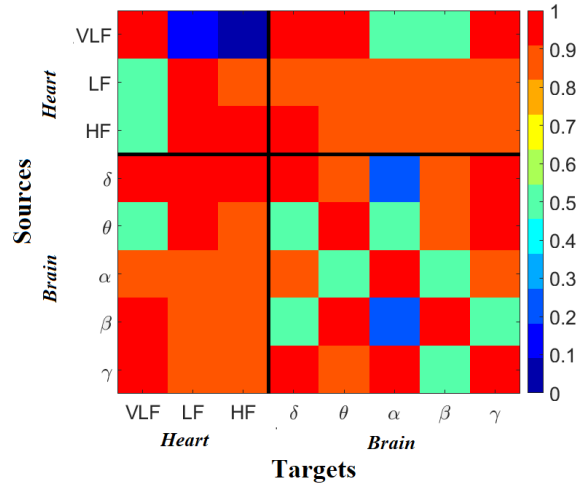


Figura 4.3: Resultados de la prueba estadística de Chi-cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades de las etapas de pre y post tratamiento de los sujetos empleando GC.

Como vemos en la figura 4.3 los cambios más relevantes inducidos por el tratamiento se encuentran en las subbandas  $\delta \rightarrow \alpha$  y  $\beta \rightarrow \alpha$  con un decremento e incremento de causalidad significativa del 37.5% correspondientemente y para las subbandas  $VLF \rightarrow LF$  y  $VLF \rightarrow HF$  con un incremento en la proporción de pacientes con GC significativa del 50% y 62.5% correspondientemente.

La comparación entre los sujetos en sus etapas de pre y post tratamiento al utilizar el método lineal reveló que en etapas posteriores a la cirugía se generaron cambios significativos en las interacciones corazón-corazón y cerebro-cerebro pero manteniendo sin cambios la relación entre las subbandas en las interacciones cerebro-corazón y corazón-cerebro exceptuando a los pares  $\theta \rightarrow VLF$ ,  $VLF \rightarrow \beta$  y  $VLF \rightarrow \alpha$  donde se presentaba un decremento para el primer par y un incremento del 25% para los últimos dos.

Finalmente, se generaron diagramas de flujo en los que se presentan los resultados de una manera visual para un mejor entendimiento del flujo de la información entre estos sistemas, donde las interacciones corazón-cerebro y corazón-corazón son presentadas en rojo y las cerebro-corazón y cerebro-cerebro en azul. Cabe resaltar que en esta figura solo se presentan las causalidades con una proporción de sujetos mayor a cuatro con el objetivo de observar las más relevantes de toda la red donde el grosor de cada una de las flechas indica la proporción de sujetos que presentaron una causalidad significativa para el par de subbandas analizadas.

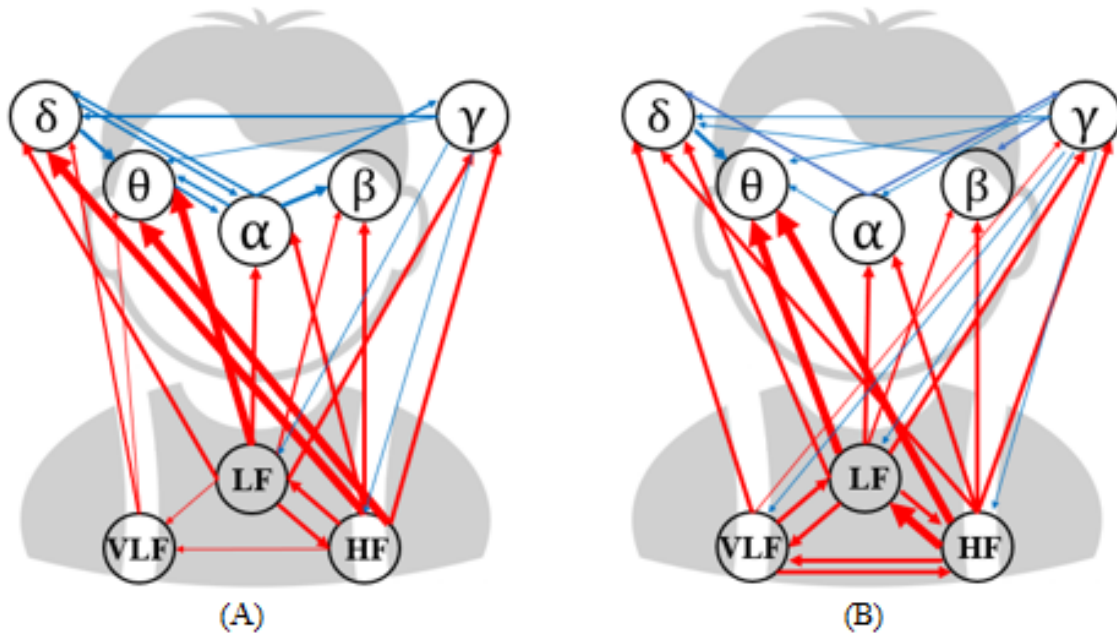


Figura 4.4: Diagrama de flujo de la información de las interacciones entre cada par de subbandas para los conjuntos analizados empleando GC. A) Conjunto de sujetos con SAHS en la etapa previa al tratamiento. B) Conjunto de sujetos con SAHS en etapa de post-tratamiento.

En esta figura, vemos representado de una manera visual los resultados obtenidos y mostrados previamente en forma de matriz, donde es ostensible la restauración de la conectividad para la subbanda gamma, así como el incremento detectado para la interacción corazón-corazón, donde hay una recuperación de la conectividad y flujo de información bidireccional para cada uno de los pares de subbandas que hacen parte de este.

## 4.2 Causalidad de Granger empleando redes neuronales

De igual manera que para el cálculo lineal, la figura 4.5 representa la cuantificación de interacciones causales entre cada par de subbanda de EEG y ECG para cada uno de los grupos, donde de manera análoga los valores para las interacciones entre los pares se dan en un rango de 0 a 1, donde el 0 representa la no presencia de causalidad y 1 su opuesto y en donde de igual manera, la barra de escala a un lado representa el número de sujetos que presento una causalidad significativa para cada par de subbandas analizadas, por lo que las tonalidades anaranjadas indican una mayor importancia en esta interacción.

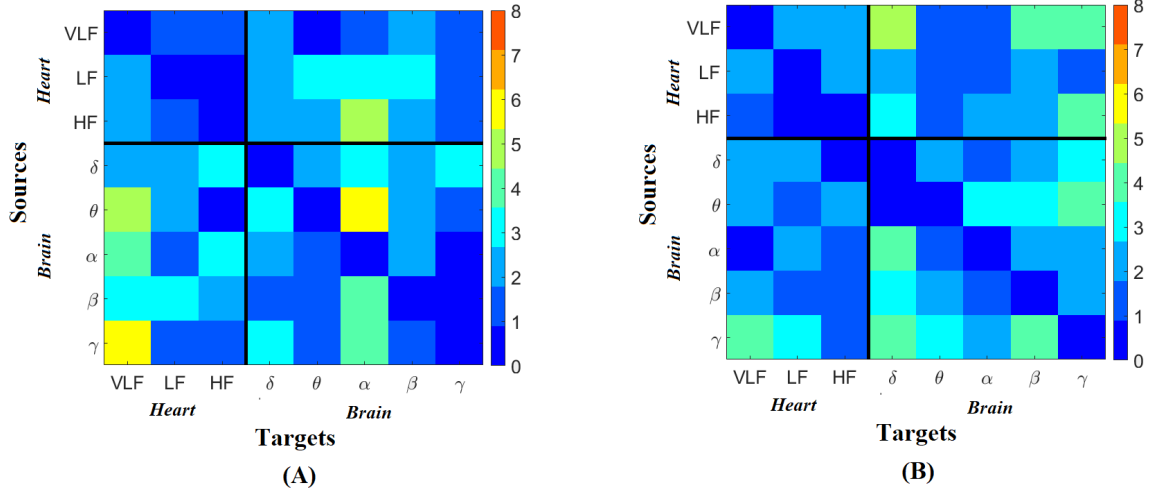


Figura 4.5: Resultados de sujetos con causalidad significativa empleando NNGC en los diferentes pares de subbandas para los conjuntos analizados. A) Conjunto de sujeto con SAHS. B) Conjunto de sujetos en etapa de post-tratamiento.

Como vemos, los resultados generados de manera no lineal mediante redes neuronales artificiales detectan una menor proporción de causalidades significativas para ambos grupos de manera general, sin embargo, se aprecia una mayor diferenciación entre ambos grupos.

Los resultados en el grupo de los sujetos con SAHS (Figura 4.5A) muestran que en los pares  $\theta \rightarrow \alpha$  los valores de GC fueron significativos para más del 50% de sujetos, al igual que en los pares  $\theta \rightarrow \text{VLF}$ ,  $\gamma \rightarrow \text{VLF}$  y  $\text{HF} \rightarrow \alpha$  de las interacciones cerebro-corazón y corazón-cerebro, mientras que para el resto de pares de subbandas las causalidades encontradas corresponden a una proporción de menos del 50% de los sujetos estudiados, resaltando que la banda gamma y delta como serie objetivo tiene una muy baja proporción al igual que las subbandas del corazón en las interacciones corazón-corazón.

Por otro lado, los resultados en el grupo de los sujetos en etapa de post tratamiento (Figura 4.5B) evidencian un nivel de restauración de la conectividad general entre las subbandas analizadas, resaltando las subbandas gamma y delta en donde vemos un aumento en la proporción de sujetos que presentan una causalidad significativa para dichas subbandas, así como la subbanda VLF como serie fuente que demuestra un aumento en su conectividad, sin embargo, observamos que hay ciertas excepciones en donde algunos pares de subbandas como la  $\alpha \rightarrow \text{VLF}$ ,  $\text{HF} \rightarrow \text{LF}$ ,  $\delta \rightarrow \text{HF}$  y  $\theta \rightarrow \delta$  presentan una pérdida total de causalidad frente a la detectada en la etapa previa al tratamiento.

De manera similar al caso lineal, mediante la aplicación del test estadístico chi-cuadrado de McNemar con una significancia de 0.05, se determinó la influencia de la cirugía sobre cada una de las subbandas analizadas, cuyos resultados pueden ser observados en la figura 4.6, donde de igual manera, las tonalidades azules indican un cambio generado en la topología de los sistemas debido a el tratamiento.



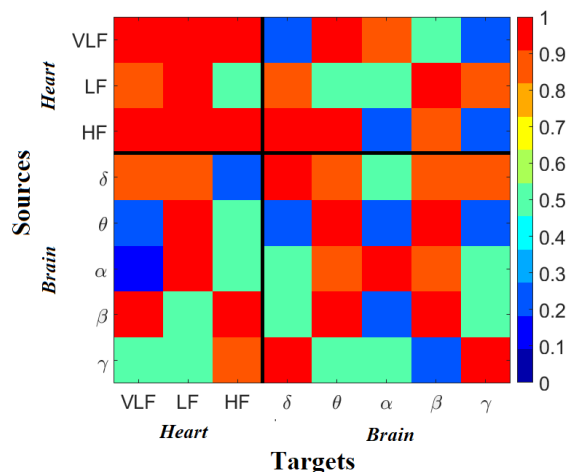


Figura 4.6: Resultados de la prueba estadística de Chi-cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades de las etapas de pre y post tratamiento de los sujetos empleando la NNGC.

Como se puede observar en la figura 4.6 y en comparación con la figura 4.3 vemos que el método no lineal detecta un mayor cambio provocado por el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, a diferencia del método lineal, este no evidencia cambios en la interacción corazón-corazón más que en el par  $LF \rightarrow HF$ . No obstante, vemos una restauración en la conectividad para las subbandas alfa y gamma como series objetivo y para la subbanda theta como serie fuente. Otros cambios relevantes a mencionar son el incremento en un 37.5% de las causalidades significativas para los pares  $\gamma \rightarrow \beta$  y  $VLF \rightarrow \delta$ , así como de la pérdida total de conectividad para los sujetos estudiados para los pares  $\alpha \rightarrow VLF$ ,  $\delta \rightarrow HF$  y  $\theta \rightarrow \delta$  en la etapa de post tratamiento.

En general, vemos cómo haciendo uso de redes neuronales artificiales para realizar el cálculo de la causalidad de Granger, se evidencia cómo la adenoamigdalectomía induce cambios significativos para las interacciones corazón-cerebro, cerebro-corazón y cerebro-cerebro, donde los mayores cambios se presentan en las subbandas gamma, alpha y theta, tomando las dos primeras como series objetivo y la última como serie fuente, es decir, en general se produce un cambio de la información presente de alfa y gamma y en las demás subbandas y de estas en theta.

Por otro lado, y de igual manera que en el método lineal, se realizó un diagrama de flujo donde de manera análoga, se presentan las interacciones con una proporción mayor a dos, donde el flujo de información correspondientes a corazón-cerebro y corazón-corazón se encuentran indicadas en rojo y las cerebro-corazón y cerebro-cerebro en azul y donde de igual manera el grosor de cada una de las flechas indica la proporción de sujetos cuyos resultados indicaron una causalidad significativa para cada uno de los pares de subbandas estudiadas.

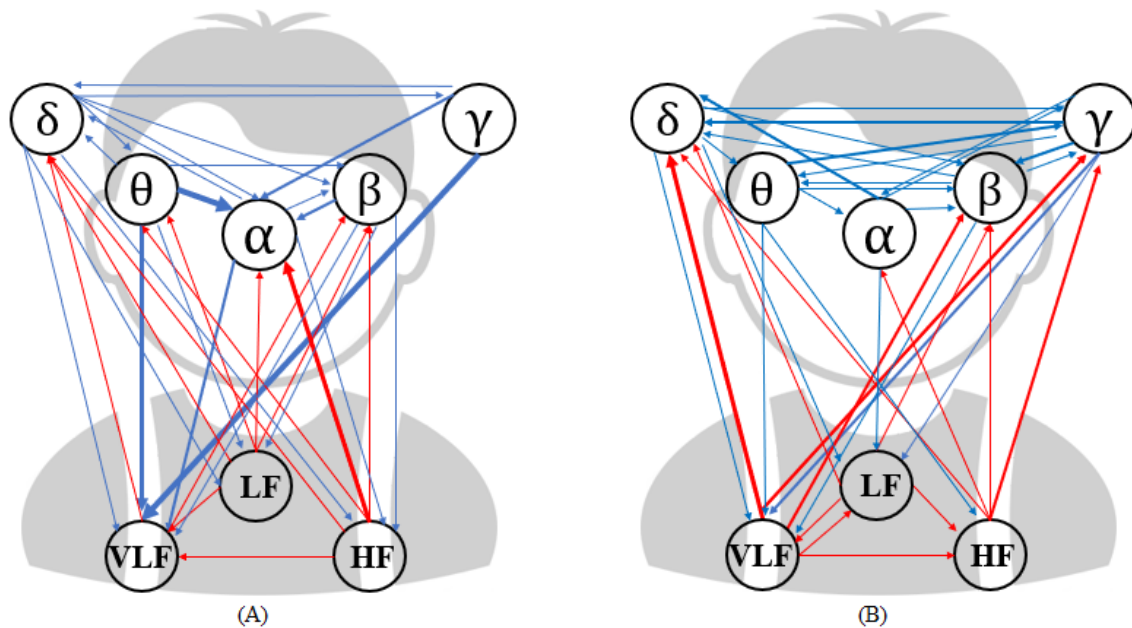


Figura 4.7: Diagrama de flujo de la información de las interacciones entre cada par de subbandas para los conjuntos analizados empleando NNGC. A)Conjunto de sujetos con SAHS en etapa previa al tratamiento. B)Conjunto de sujetos con SAHS en etapa de post-tratamiento.

Como vemos, la figura 4.7 es una representación simple de los resultados presentados con anterioridad para la NNGC. En esta vemos de una manera sencilla y evidente como se generó una recuperación de la conectividad cerebro-cerebro, la cual se encuentra indicada por una mayor cantidad de flechas que evidencian un incremento de las causalidades detectadas en las etapas posteriores al tratamiento. De igual manera, observamos que se produjo una importante restauración de la conectividad en la subbanda gamma, la cual muestra diferencias significativas entre la etapa previa y posterior a el tratamiento quirúrgico y que refleja los beneficios de esta cirugía sobre los sujetos estudiados. Finalmente, es importante notar como la terapia no solo incrementa las causalidades detectadas, sino como en este caso se observa una disminución en la interacción cerebro-corazón, siendo las subbandas alfa y theta las más afectadas.

### 4.3 Contraste de resultados con grupo de control

Como es mencionado en el capítulo anterior, el grupo de control utilizado hace parte de resultados obtenidos por integrantes del grupo de investigación del proyecto dentro del que se encuentra enmarcado el presente estudio, por lo que los resultados mostrados en la figura 4.8 corresponden a los hallazgos generados en estudios paralelos del grupo de investigación y los cuales se encuentran en proceso de publicación.

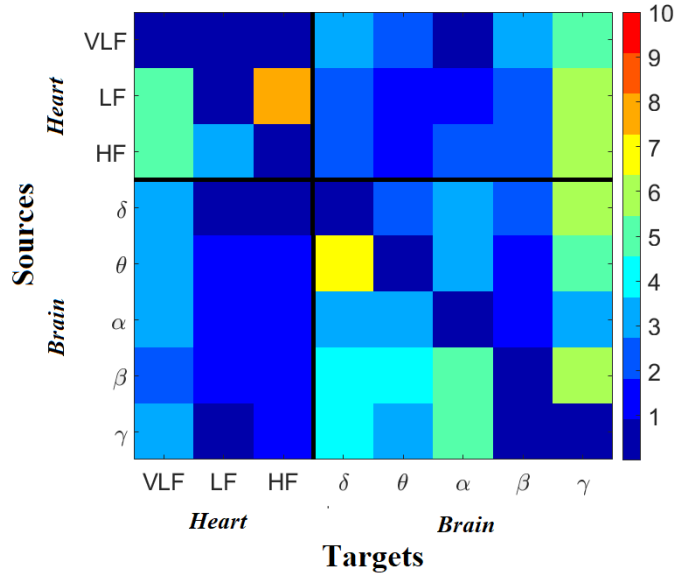


Figura 4.8: Resultados de sujetos con causalidad significativa en los diferentes pares de subbandas para el grupo control empleando GC.

Los resultados en el grupo de control muestran que los valores de GC para los pares que involucran a las subbandas gamma y VLF como series objetivo presentan una gran significancia, donde más del 50 % de los sujetos indicaron la existencia de interacciones significativas en gamma y más del 30 % en VLF. Sin embargo, vemos como al tomar el rol de series fuente, dichas subbandas presentan una causalidad significativa solo para las subbandas cerebrales, exceptuando a los pares  $\gamma \rightarrow \beta$  y  $VLF \rightarrow \alpha$ , en donde ningún sujeto presentó significancia. Siendo relevante mencionar como la subbanda beta respecto a gamma al tomar el rol de serie fuente presenta una interacción significativa evidenciada en el 60 % de los sujetos según los resultados de GC, mientras que al tomar el rol de serie objetivo no se evidencia una causalidad significativa en ninguno de los sujetos estudiados.

Adicionalmente, los resultados evidencian cómo en la red cerebro-corazón, exceptuando a la subbanda VLF, no hay presencia de causalidades significativas, mientras que en el cuadrante de la red cerebro-cerebro, la mayoría de sujetos evidenció causalidades significativas para las interacciones bajo la diagonal de autointeracciones. Finalmente, cabe resaltar como el par  $LF \rightarrow HF$  evidenció una causalidad significativa para el 80 % de los sujetos estudiados, y el par  $\theta \rightarrow \delta$  para el 70 %, indicando relevancia en estas interacciones.

Usando la prueba de Chi-cuadrado, se determinaron las diferencias entre pares de conjuntos. Esto con el fin de determinar las disimilitudes presentadas en las causalidades identificadas por cada uno de los métodos para cada una de las subbandas analizadas en relación con el conjunto de control, logrando evidenciar los cambios inducidos sobre estas debido a el SAHS y al posterior tratamiento. Estos resultados serán presentados a continuación, donde cada una de las figuras presentan los  $p$  valores de chi-cuadrado con una significancia de 0.05, donde las tonalidades azules evidencian diferencias significativas en cada una de las etapas respecto a el grupo control.

La figura 4.9 muestra las diferencias significativas en las interacciones detectadas mediante GC en cada par de subbandas para el conjunto de sujetos con SAHS en relación al conjunto control. En esta, vemos como en general la mayor cantidad de diferencias encontradas se encuentran en las interacciones corazón-cerebro y cerebro-cerebro, por lo que podemos evidenciar una alteración de estas causadas por el SAHS, donde los cambios más significativos se encuentran en las subbandas LF y HF en la red corazón-cerebro. Adicionalmente, vemos como las interacciones cerebro-corazón no se ven afectadas por este trastorno y presentan en general una similitud con el grupo control.

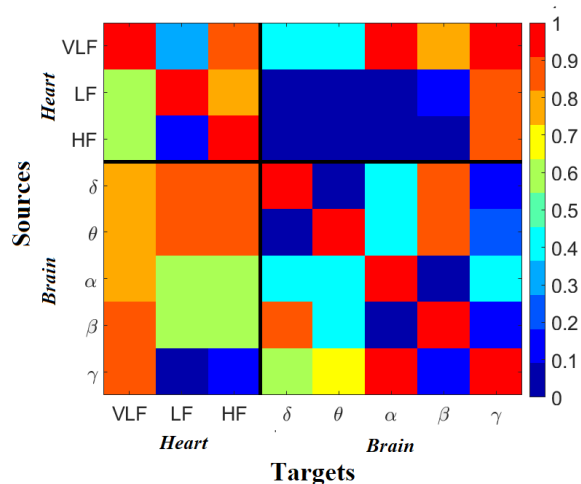


Figura 4.9: Resultados de la prueba estadística de Chi-Cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades del grupo de control vs el grupo de sujetos con SAHS empleando análisis lineal a través de la GC.

De manera similar, la figura 4.10 representa las diferencias encontradas en las causalidades detectadas mediante GC del grupo post-tratamiento en relación al grupo control. Esta imagen nos permite ver que existe un nivel de restauración de la conectividad en las interacciones cerebro-cerebro debidas a el tratamiento quirúrgico. Sin embargo vemos un incremento en las diferencias significativas presentadas en la red cerebro-corazón y corazón-corazón, las cuales no se observan en la etapa previa a la cirugía (ver figura 4.9). Por otro lado, vemos un mantenimiento de las diferencias encontradas en las interacciones corazón-cerebro, a excepción del par  $VLF \rightarrow \theta$ , en el que a diferencia de la etapa previa al tratamiento, se evidencio una similitud al grupo de control, indicando una recuperación de esta interacción. Finalmente, es importante mencionar que a pesar de que siguen existiendo diferencias significativas en las interacciones relacionadas a la subbanda gamma, en comparación con la figura 4.9, la cual corresponde a las diferencias encontradas en la etapa previa a la adenoamigdalectomía, se evidencia una disminución en estas diferencias, sin embargo, este decremento no es significativo, por lo que no se logra evidenciar una restauración de las interacciones relacionadas a esta subbanda.

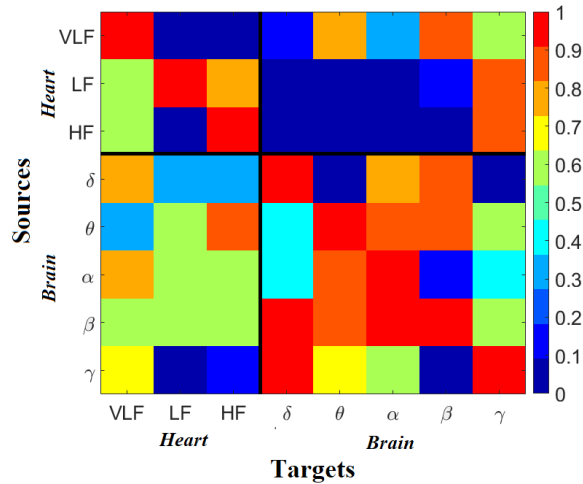


Figura 4.10: Resultados de la prueba estadística de Chi-Cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades del grupo de control vs el grupo de sujetos en etapa de post-tratamiento empleando análisis lineal a través de la GC.

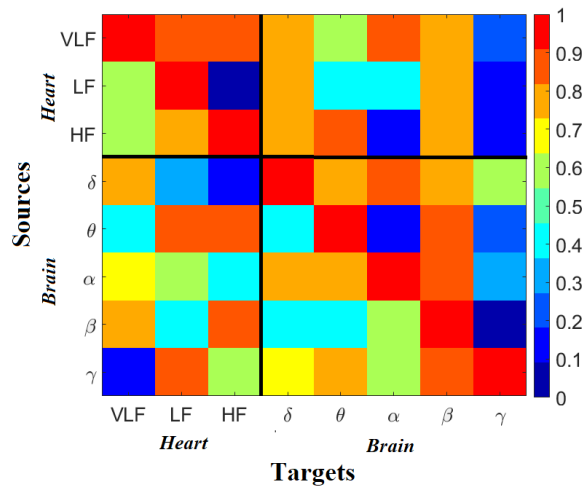


Figura 4.11: Resultados de la prueba estadística de Chi-Cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades del grupo de control vs el grupo de sujetos con sAHS empleando análisis no lineal a través de la NNGC.

Por otra parte, la figura 4.11 describe las diferencias significativas encontradas entre el grupo control y el conjunto de sujetos con SAHS, empleando la NNGC para los cálculos de causalidad. En esta figura podemos observar diferencias en las causalidades encontradas que involucran a la subbanda gamma como serie objetivo, mientras que al tomar el rol de serie fuente no se evidencian disimilitudes frente a el grupo control. Respecto a la red corazón-corazón, no se evidencian diferencias significativas en las interacciones, exceptuando el par

LF→HF, indicando que en general el SAHS no afecta las conectividades de esta red. Adicionalmente, en la red corazón-cerebro, se observa que la subbanda LF es la que presenta algunas diferencias significativas respecto al grupo control, mientras que la subbanda delta y beta no se ven afectada por el SAHS, mostrando similitudes con este conjunto. Además, se encontraron diferencias relevantes relacionadas a las subbandas  $\theta$  y  $\beta$  en la red cerebro-cerebro y a la subbanda  $\delta$  en las interacciones cerebro-corazón.

Finalmente, la figura 4.12 indica las diferencias significativas encontradas en las interacciones detectadas mediante NNGC en cada par de subbandas para el conjunto de sujetos en etapas de post-tratamiento en relación a el conjunto de control. Como vemos, existe una evidente restauración de la subbanda gamma debida al tratamiento, así como una restauración general de las interacciones en la red corazón-cerebro y una mayor similitud de las interacciones en la red cerebro-corazón en relación al grupo control. Sin embargo, vemos como en la red cerebro-cerebro siguen existiendo diferencias significativas en algunas interacciones, indicando que el tratamiento no restablece por completo las conectividades de esta red. Adicionalmente, vemos como se generó un incremento de diferencias en la red corazón-corazón en comparación a las encontradas en la etapa previa al tratamiento, donde cada par de subbanda indica la presencia de diferencias significativas respecto al grupo control, sugiriendo que el SAHS no genera alteraciones significativas en la conectividad pero si una perturbación debida al tratamiento quirúrgico.

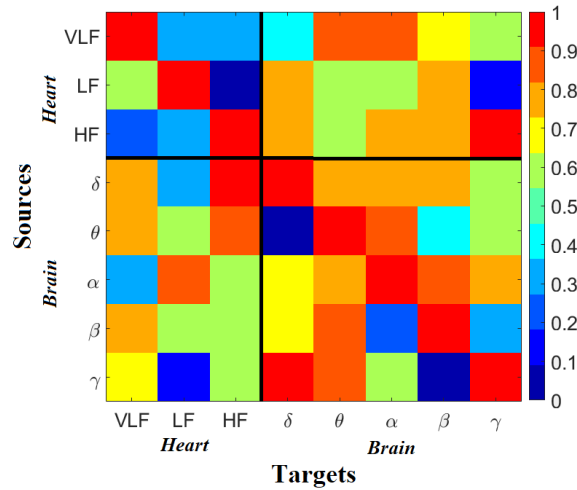


Figura 4.12: Resultados de la prueba estadística de Chi-Cuadrado de McNemar para la comparación de causalidades del grupo de control vs el grupo de sujetos en etapa de post-tratamiento empleando análisis no lineal a través de la NNGC.

# Capítulo 5

## DISCUSIÓN

En el presente capítulo se encuentra el análisis de los resultados obtenidos tanto con la GC como haciendo uso de redes neuronales artificiales, así como de las pruebas estadísticas con las que se determinó la influencia del tratamiento quirúrgico de adenoamigdalectomía para cada uno de los pares de subbandas en cada uno de los métodos, incluyendo el análisis de las diferencias entre estos, en el que se exponen las ventajas y limitaciones del uso de cada uno.

El presente estudio utilizó la causalidad de Granger para caracterizar los efectos del tratamiento quirúrgico de adenoamigdalectomía en pacientes con SAHS, donde las observaciones realizadas permiten comparar la topología de la relación eléctrica del cerebro y el corazón entre los pacientes en etapas previas y posteriores al tratamiento, así como la comparación con interacciones encontradas en la literatura.

### 5.1 Red Corazón-Corazón

Como fue mostrado en la sección de resultados en las figuras 4.2 y 4.5, notamos como al emplear el método lineal, en el grupo de sujetos con SAHS se evidencia que más del 75 % de los sujetos exhibieron fuertes interacciones en los pares  $HF \rightarrow LF$  y  $LF \rightarrow HF$ , así como que para el grupo de sujetos en etapa de post tratamiento las tres subbandas mostraron una proporción por encima del 75 % tanto como series de origen como series objetivo, mientras que al emplear redes neuronales artificiales para realizar los cálculos de causalidad, observamos que las interacciones corazón-corazón poseen un máximo de 25 % de sujetos con causalidades significativas, sin embargo, podemos observar una reducción en la subbanda HF, la cual se encuentra relacionada con la actividad parasimpática y que puede ser uno de los mecanismos responsables del alivio de episodios bradiarritmicos[76]. Por otro lado, vemos como en ambos métodos, se encuentra un incremento en la conectividad para las subbandas de baja frecuencia (LF, VLF), donde las diferencias encontradas por la prueba estadística de chi-cuadrado de McNemar (figuras 4.3 y 4.6) demuestran que los pacientes con SAHS presentaron suficientes interacciones en la etapa de post tratamiento. Sin embargo, al observar los resultados del conjunto control vemos que los sujetos sanos no presentaron causalidades significativas en las interacciones relacionadas a la subbanda VLF, por lo que en este caso se evidencia una mayor similitud en la etapa previa al tratamiento, indicando que el tratamiento quirúrgico no genera una restauración de esta interacción, donde la conectividad entre las subbandas muestran una diferencia significativa entre la etapa post-tratamiento y el grupo control (ver figuras 4.10 y 4.12), evidenciando un incremento en la proporción de sujetos que presentaban

una causalidad significativa de entre el 25 y 50% para el método lineal y de entre 12.5% y 25% para la NNGC. Adicionalmente, se observó la presencia de diferencias significativas en todas las interacciones relacionadas a esta red, por lo que los resultados encontrados no indican una mejora en la red corazón-corazón debida a la adenoamigdalectomía, sino por el contrario, una alteración causada por la misma, puesto que ambos métodos evidencian una mayor similitud en la etapa previa al tratamiento en relación con los sujetos sanos

## 5.2 Red Corazón-Cerebro

Respecto a la red corazón-cerebro, se conoce que la banda VLF durante los eventos de apnea responde a un patrón de bradicardia y taquicardia [12], por lo que tal y como se esperaba, se detectaron interacciones entre la actividad cardíaca y cerebral tanto en la metodología lineal como en la no lineal en etapas previas al tratamiento. En las etapas posteriores se evidencio una recuperación de las conectividades relacionadas a esta subbanda, donde el enfoque no lineal mostró una restauración en casi toda la red, exceptuando el par  $VLF \rightarrow \delta$ , la cual según los resultados obtenidos, presenta una alteración debida al tratamiento (ver figuras 4.11 y 4.12)

Adicionalmente y como se puede apreciar en las figuras 4.5 y 4.6, el método no lineal muestra una baja interacción de las subbandas de HRV con la subbanda delta en etapas previas al tratamiento y un correspondiente incremento debido a la cirugía, evidenciando similitudes en la respuesta al tratamiento en pacientes adultos, donde los resultados de estudios previos indican que de igual manera se ha evidenciado que pacientes con SAHS presentan un vínculo debilitado entre el sistema cardiaco y la subbanda delta, conectividad que logra recuperarse parcialmente después de más de 1 año de tratamiento con CPAP [13][77]. Sin embargo, al contrastar estos resultados con los obtenidos en el grupo de control, observamos que no existen diferencias significativas en relación a ninguno de los grupos, por lo que nuestros resultados sugieren una alteración no significativa de estos pares debidas tanto al SAHS como al tratamiento.

Por otro lado, en estudios como el de Faes et al. [13] se ha demostrado la relevancia de la subbanda gamma, la cual actúa como un centro de comunicación para la relación entre la red del cerebro y el corazón. De acuerdo a esto, vemos como en la figura 4.2, en etapas previas al tratamiento la conectividad no se perdió y en etapas de post tratamiento esta se mantuvo, mientras que en la figura 4.5 correspondiente al método no lineal, se presenta una restauración de la conectividad de la banda gamma, afirmación respaldada por los resultados en la prueba estadística de McNemar (Figura 4.6), en la cual se rechazó la hipótesis nula con un  $p$  valor de 0.2482 que indicó que el tratamiento quirúrgico indujo cambios significativos en la restauración de dicha conectividad. De igual manera, al observar las figuras 4.11 y 4.12 vemos como en la etapa previa al tratamiento quirúrgico, se evidencian diferencias significativas para las interacciones de la subbanda gamma en relación a los sujetos sanos, mientras que para la etapa posterior se indica una restauración de la conectividad y similitud con el grupo control.

Además, se ha evidenciado que durante eventos apneicos, debido a la falta de la inhibición fisiológica de la actividad simpática causada por la inflación pulmonar, se provoca una activación simpática significativa que causa cambios en la frecuencia cardiaca y la presión arterial, siendo esta actividad máxima al final de una apnea y teniendo una retirada temporal de dicha hiperactividad simpática al generarse una reapertura de las vías respiratorias superiores [78], lo que se puede evidenciar en la figura 4.5 donde los pares  $LF \rightarrow \theta$ ,  $LF \rightarrow \alpha$  y  $LF \rightarrow \beta$  presentan



un decremento significativo en la conectividad detectada en los sujetos. Esta afirmación es corroborada durante el contraste de estos resultados con el grupo control, en donde se encontraron diferencias significativas entre el grupo de control y el conjunto de sujetos con SAHS, diferencias que desaparecen en la etapa posterior. En general, haciendo uso del enfoque no lineal (NNGC), se puede evidenciar una restauración casi completa de la red corazón-cerebro, mostrando los beneficios de la adenoamigdalectomía sobre las interacciones de esta red.

En contraparte, es importante mencionar, que haciendo uso del enfoque lineal, no fue posible detectar diferencias entre las etapas previas y posteriores al tratamiento para la red corazón-cerebro, por lo que las disimilitudes entre estas etapas y el grupo control se mantuvieron y no se evidenció una restauración debida a el tratamiento quirúrgico. Esto puede estar causado por la no linealidad de la interdependencia para las subbandas  $\alpha$ ,  $\theta$  y  $\delta$ , lo que causa una necesidad de una descripción no lineal para capturar la dinámica interdependiente completa entre las subbandas de EEG y la HRV [19].

### 5.3 Red Cerebro-Corazón

Al observar los resultados obtenidos por ambos métodos, notamos que el número de interacciones encontradas para esta red sufrió una disminución generalizada en etapas de post tratamiento, con excepción para los pares  $\theta \rightarrow \text{HF}$  y  $\gamma \rightarrow \text{LF}$  en donde la cirugía generó un incremento significativo según los resultados de la prueba estadística de chi-cuadrado de McNemar, elevando la proporción para dichas subbandas en un 25 % para el método no lineal y manteniendo la proporción en el caso del par  $\gamma \rightarrow \text{LF}$  en 50 % para el lineal.

Por otro lado, algunos estudios publicados [79][80][62] indican que la subbanda delta influye en las funciones autónomas y modulaciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca para el control autónomo cardiaco, por lo que se esperaba encontrar interacciones débiles en etapas previas al tratamiento y su correspondiente restauración en etapas posteriores a la cirugía, así como de un mejor acoplamiento entre la modulación parasimpática y el sueño de ondas delta [77], sin embargo, como es mencionado previamente, el test estadístico no evidencio cambios significativos debidos al tratamiento. No obstante, se puede apreciar un débil incremento en el par  $\delta \rightarrow \text{HF}$  para el método lineal y un mantenimiento para  $\delta \rightarrow \text{VLF}$  y  $\delta \rightarrow \text{LF}$  para el no lineal y debemos tener en cuenta que los estudios mencionados previamente realizaron sus observaciones con pacientes adultos, por lo que esta puede ser la causa de las diferencias encontradas en el presente estudio. Adicionalmente, al observar las figuras correspondientes a la comparación de causalidades del grupo de control con los grupos previos y posteriores al tratamiento para ambos métodos, encontramos que mediante el análisis lineal a través de la GC observamos una disimilitud inducida por el tratamiento quirúrgico, mientras que haciendo uso de la NNGC vemos una restauración de la conectividad en el par  $\delta \rightarrow \text{HF}$ . En general, haciendo uso del método lineal, se evidencia una alteración debida a la adenoamigdalectomía, mientras que al hacer uso del enfoque no lineal observamos un restablecimiento de las conectividades de esta red, evidenciando la efectividad de la cirugía

## 5.4 Red Cerebro-Cerebro

Para las interacciones cerebro-cerebro se observó que los pares  $\delta \rightarrow \alpha$  y  $\theta \rightarrow \delta$  presentaron una disminución significativa en la proporción de sujetos que evidenciaban una causalidad significativa inducida por la cirugía, mientras que los pares  $\beta \rightarrow \delta$ ,  $\beta \rightarrow \gamma$  y  $\gamma \rightarrow \beta$  tuvieron un incremento o restauración de su conectividad debido a la terapia en ambos métodos. Resaltando que en el método lineal no se observa evidencia de interacción en el par  $\beta \rightarrow \alpha$  en etapas previas al tratamiento pero en etapas posteriores se presenta un incremento del 37.5% sugiriendo que dicha conectividad se pierde en los pacientes con SAHS y tiende a recuperarse con el tratamiento quirúrgico (adenoamigdalectomía). Esta afirmación fue corroborada al realizar el contraste de estos resultados con el grupo de control, donde en la figura 4.9, correspondiente a la comparación con el grupo de sujetos con SAHS evidencia una diferencia significativa respecto a los sujetos sanos y la figura 4.10 su correspondiente restauración en la etapa posterior al tratamiento. De igual manera, este comportamiento se ha observado en estudios similares realizados en pacientes adultos [12][13] en los que se detectó la restauración del flujo de información en ese par de subbandas debida al tratamiento CPAP. Sin embargo, es importante mencionar que el análisis no lineal indicó una contradicción a dicha afirmación, donde el par  $\beta \rightarrow \alpha$  presentó un decremento significativo del 37.5% en la conectividad indicando el efecto contrario debido a la terapia.

Adicionalmente, un estudio realizado en el 2014[10] informó cómo la banda gamma se comporta como un centro de actividad o hub encargado de enviar la mayor parte de la información que fluye en la red cerebro-cerebro hacia el sistema cardiaco, así como la transmisión proveniente de este hacia las demás subbandas cerebrales, comportamiento que podemos observar al hacer uso de ambos métodos. No obstante, al realizar el cálculo de las causalidades mediante el uso de redes neuronales artificiales notamos de una mejor manera este efecto, en donde el nivel de restauración de la conectividad de esta subbanda es más notoria (ver figura 4.5) y significativa según la prueba estadística aplicada (ver figura 4.6) en las etapas posteriores al tratamiento, lo que evidencia como la cirugía genera modificaciones en el comportamiento de esta red y como esta es mejorada por el tratamiento. Además, se observó que para ambos métodos, el tratamiento quirúrgico contribuyó a la recuperación de las interacciones para la banda delta, la cual está relacionada al sueño profundo.

Finalmente, y de manera general, al observar las figuras 4.2 y 4.5 vemos como en las interacciones en las que las subbandas del cerebro actúan como serie fuente y objetivo se detectaron la mayor cantidad de cambios según la prueba estadística de chi-cuadrado de McNemar, por lo que se evidencia una gran influencia del tratamiento quirúrgico sobre esta red, generando en general una recuperación de la conectividad entre las subbandas analizadas y mostrando diferencias significativas entre las etapas previas y posteriores al tratamiento. Además, al analizar las figuras 4.10 y 4.12 vemos como la adenoamigdalectomía genera cambios sobre esta red, promoviendo una topología similar a la de los sujetos sanos y evidenciando los beneficios del tratamiento quirúrgico sobre las interacciones cerebro-cerebro de los sujetos con SAHS.

## 5.5 Comparación de métodos: Ventajas y limitaciones

Como se pudo observar en el apartado anterior, los resultados obtenidos mediante el empleo de la toolbox MVGC difieren notablemente de los generados a partir del uso de redes neuronales artificiales. En primera instancia, la diferencia más notoria es la detección de una mayor cantidad de causalidades significativas en el método lineal, mientras que para él no lineal a pesar de observar una menor cantidad de sujetos con causalidades significativas para cada par de subbandas estudiadas, logramos ver de una mejor manera el cambio inducido en estas por el tratamiento quirúrgico, lo cual podemos observar en las pruebas de chi-cuadrado de McNemar (figura 4.3 y 4.6), donde la figura correspondiente al método lineal evidencia un mayor número de subbandas con  $p$ -valores inferiores a 0.5, representados por tonalidades azules, que indican influencia del tratamiento sobre los sujetos.

En segunda instancia, y teniendo en cuenta la comparación de los resultados obtenidos tanto con el grupo de control como con lo reportado en la literatura, encontramos que la NNGC se ajusta de una mejor manera a las conectividades encontradas en estudios previos y evidencia notablemente los beneficios del tratamiento quirúrgico, de manera que este promueve una topología similar a la encontrada en sujetos sanos. Algunas de estas interacciones detectadas son el incremento de la interacción de las subbandas de HRV con la subbanda delta en la red corazón-cerebro, así como la restauración general de la conectividad en esta red. Además, se evidencia el decremento de LF en la interacción corazón-cerebro y la notoria restauración de la conectividad de la subbanda gamma, donde dichos cambios no pueden ser observados en el cálculo lineal, lo cual es causado en su mayoría por la ya mencionada sobredetección de causalidades en etapas previas, lo que ocasiona que en la etapa posterior al tratamiento solo se evidencie un mantenimiento de causalidades, pero no un incremento. No obstante, es importante notar que a pesar de esto, ambos métodos lograron evidenciar interacciones importantes reportadas, dentro de las cuales resalta el efecto que tiene el tratamiento sobre la subbanda delta y gamma en la interacción cerebro-cerebro, siendo esta última fundamental para la transferencia de información entre ambos sistemas, puesto que en estudios previos se ha evidenciado haciendo uso de métodos lineales y no lineales que esta subbanda es la que más se comunica con el sistema cardiaco y la cual transmite la mayor parte de la información proveniente de este a las demás subbandas cerebrales [18].

Por otro lado, la Granger Causality en el sentido lineal logró detectar un incremento en el par  $\beta \rightarrow \alpha$ , incremento reportado en estudios previos y el cual no se encontró al hacer uso de redes neuronales sino que esta indicó un efecto totalmente contrario al informado, lo cual puede ser causado por diferentes circunstancias, dentro de las que es importante mencionar las limitaciones del mismo. Las redes neuronales artificiales son sensibles a diferentes parámetros, por lo que cambios sutiles en estos pueden modificar la capacidad de aprendizaje de la red y la respuesta de la misma, por lo que el adecuado desempeño de esta dependerá de la arquitectura seleccionada y los parámetros adecuados. En nuestro caso, se realizaron experimentos con los diferentes posibles parámetros para los diferentes pares de subbandas en los sujetos estudiados tanto en etapas previas como posteriores al tratamiento, sin embargo, no hay que descartar la posibilidad de que mejores resultados se obtendrían mediante el uso de parámetros diferentes a los utilizados en el presente estudio. Adicionalmente, se debe tener en cuenta que cuánto más flexible se requiera que sea la red neuronal, más información se le debe brindar para el entrenamiento de la misma, por lo que el hacer uso de una base de datos pequeña puede generar cambios en algunos de los resultados obtenidos, lo cual se solucionaría generando

los resultados con una población más amplia de sujetos que corroboren o descarten dicho resultado.

En contraparte, respecto a el análisis lineal a través de la Granger Causality, una de las grandes limitaciones de esta es la suposición de independencia entre las variables estudiadas, donde este método asume linealidad dentro de los datos y toma como base pruebas paramétricas. Sin embargo, los datos empleados para el desarrollo del presente estudio no poseen distribución gaussiana en general, por lo que las pruebas realizadas sobre los mismos deberían ser no paramétricas. No obstante, los resultados apoyan el argumento presentado en un estudio del 2015 [18] en el que se expone que el enfoque lineal es de relevancia practica para la aplicación informada ya que detecta interacciones similares a las observadas al aplicar métodos no lineales y dado que requiere una menor carga computacional y es menos exigente en términos de la longitud de datos, es preferible cuando los tiempos de cálculo no pueden ser extensos o cuando se dispone de un conjunto de datos cortos, mientras que los métodos no lineales como lo son la Transfer Entropy [18] y la NNGC logran evidenciar más finamente la transferencia de información entre las subbandas analizadas jugando un papel relevante en la detección de la relación eléctrica entre el cerebro y el corazón.

## Capítulo 6

# CONCLUSIONES

El presente estudio parte de la motivación de caracterizar la relación eléctrica entre el corazón y el cerebro en pacientes pediátricos con SAHS tanto en etapas previas como posteriores al tratamiento, por lo que presentó el uso de redes neuronales artificiales para realizar el cálculo de la causalidad de Granger, la cual es una metodología con la que se logra llevar a cabo un análisis no lineal en la determinación de esta relación. No obstante, de igual manera se desarrolló la contraparte, método lineal, con el objetivo de establecer las diferencias encontradas en los resultados al hacer uso de ambas metodologías, puesto que estudios previos presentan sus resultados basados en esta última.

Adicionalmente, se lograron establecer las diferencias entre las etapas previas y posteriores al tratamiento quirúrgico de adenoamigdalectomía, realizando una comparación no solo con el grupo de control sino de igual manera con la literatura tanto de pacientes pediátricos como con sujetos adultos, en donde se encontraron ciertas similitudes en los cambios inducidos por los tratamientos, indicando un comportamiento similar de los sistemas ante este trastorno, así como de la respuesta generada a partir del tratamiento. Este hallazgo es apoyado por estudios que abarcan la última década donde contrario a lo que previamente se pensaba, evidencian que la SAHS en los niños puede conducir a una disfunción cardiovascular [81] inducida por las respuestas desadaptativas causadas por el SAHS que afectan las funciones cardiovasculares a pesar de la presencia subyacente a priori de un sistema cardiovascular normal típico de la infancia [82].

Durante el análisis de los resultados obtenidos detectamos cambios en las interacciones entre ambos sistemas debidos a la cirugía, donde nuestros resultados contribuyen a establecer las diferencias en el análisis de las diferentes señales eléctricas ante el tratamiento sobre los pacientes con SAHS y muestran una recuperación de las conectividades presentadas, donde en su mayoría se observa un restablecimiento de la topología encontrada en sujetos sanos.

De igual manera, es evidente como los trastornos del sueño, en nuestro caso refiriéndonos específicamente a el síndrome de apnea/hiponea durante el sueño, implican cambios en el control cardiovascular autónomo, generando no solo una modificación en los mecanismos de regulación cardiovascular sino cerebral, donde el adecuado sueño posee un gran impacto y es la razón del creciente interés sobre dichos trastornos, debido principalmente a la relevancia clínica y epidemiológica, así como la posible asociación de estos con enfermedades cardiovasculares, las cuales representan un gran porcentaje de mortalidad a nivel mundial.

Por otro lado, y teniendo en cuenta el limitado número de estudios realizados en pacientes pediátricos con este enfoque, los resultados expuestos en el presente trabajo pueden servir

como punto de partida para estudios posteriores que analicen información de estos sistemas diferenciando las etapas del sueño a partir de estudios de polisomnografía de mayor duración.

Finalmente, es importante mencionar que el análisis de la predictibilidad es una herramienta viable para evaluar las modificaciones de causalidad de los procesos cerebrales y cardiacos inducidos por los trastornos del sueño, donde las limitaciones presentadas en este trabajo incluyen el pequeño tamaño de los grupos de pacientes, por lo que nuestros resultados deben ser confirmados en estudios poblacionales más amplios en los que se determinen los efectos de la adenoamigdalectomía en pacientes pediátricos y se establezca la interacción entre las diferentes subbandas cerebrales y del corazón haciendo uso de un enfoque no lineal, puesto en los últimos años se ha demostrado que algunas dinámicas no lineales no pueden ser reveladas completamente al emplear métodos lineales.

## Capítulo 7

# TRABAJOS FUTUROS

Como continuación de este estudio y como ocurre con todo proyecto de investigación, existen diversos proyectos en los que es posible continuar trabajando, tomando este como base. Por esto, esta sección pretende mostrar algunas de las propuestas planteadas durante el desarrollo de la presente tesis y con las cuales se pretende seguir generando aportes al emergente campo de la fisiología de redes y a los estudios de pacientes pediátricos con SAHS, contribuyendo no solo a una mejor comprensión de este trastorno y los efectos de la adenoamigdalectomía en los sujetos, sino ampliando el conocimiento que tenemos sobre el funcionamiento de estos sistemas.

Teniendo esto en cuenta, inicialmente se propone a corto plazo poder realizar un estudio similar, pero ampliando la población de sujetos estudiados con el objetivo de corroborar los resultados obtenidos, así como el incluir un grupo de control amplio en el estudio que permita conocer todas las interacciones presentadas en los sujetos pediátricos.

De igual forma, se plantea realizar un estudio profundo de parámetros relevantes al momento del desarrollo de redes neuronales artificiales para esta aplicación, debido a que a pesar de que en el presente estudio se realizaron experimentos que ayudaran a la determinación de los parámetros adecuados, estos fueron seleccionados según el mejor desempeño de cada una de las redes generadas pero no fue variado, por lo que sería interesante observar si los resultados se ven afectados al utilizar parámetros diferentes para cada una de las redes teniendo en cuenta el menor error para cada una de ellas.

Finalmente, se propone hacer uso de otros modelos de redes neuronales y distintas metodologías con las cuales se pueda determinar si los resultados obtenidos son consecuentes entre sí.

# Capítulo 8

## ANEXOS

A continuación se presentan los resultados individuales para cada sujeto en etapa pre- y post-tratamiento mediante cada uno de los métodos. Estos, están representados por una matriz binaria en la que los valores asignados uno y cero dependen de la existencia o no de causalidad respectivamente.

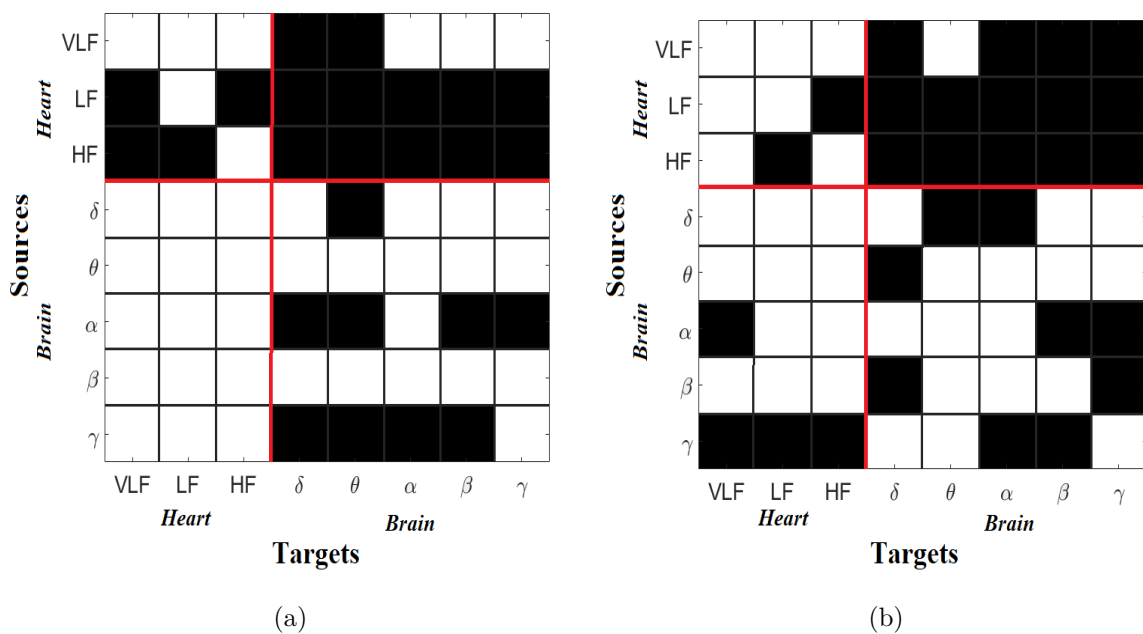
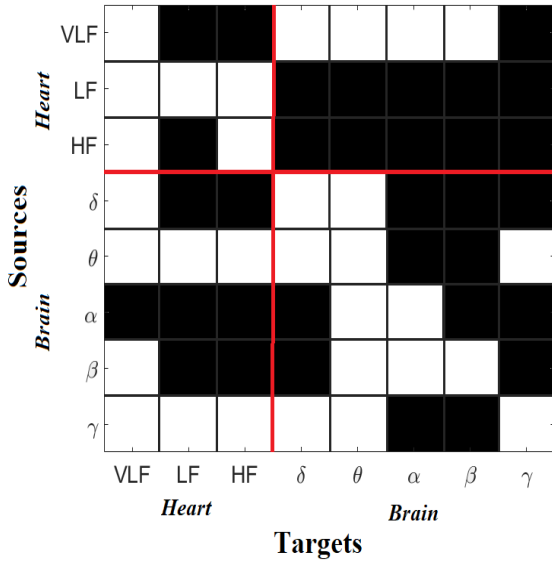
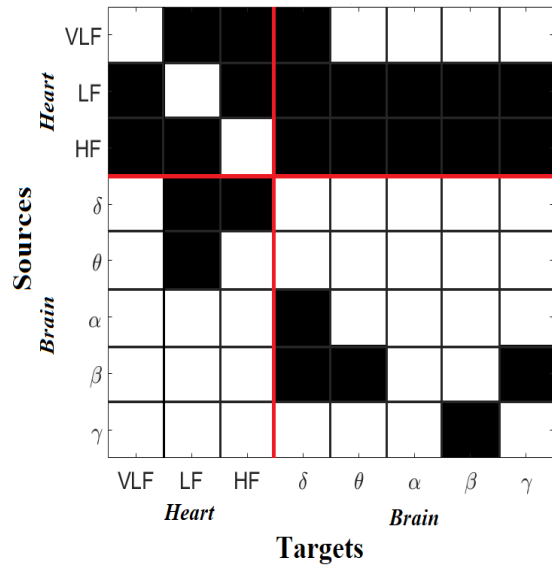


Figura 8.1: Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 1 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.



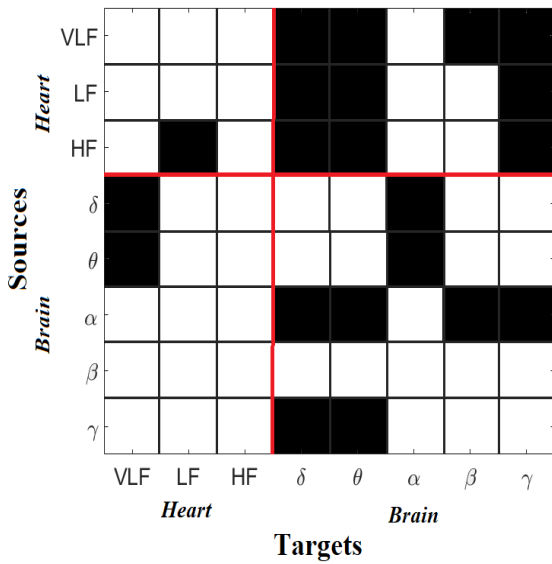


(a)

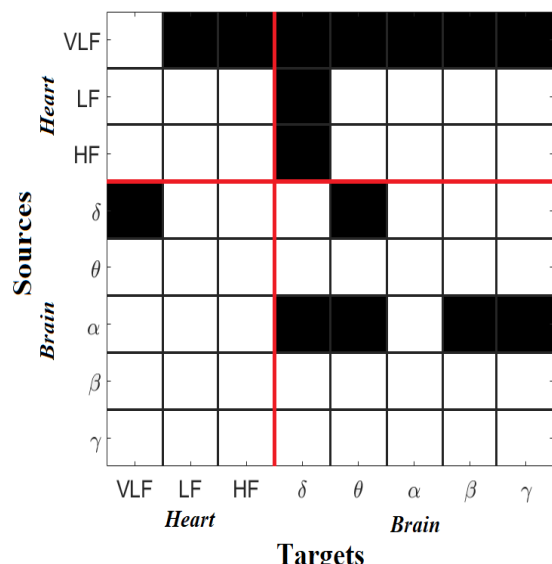


(b)

Figura 8.2: Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 2 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.



(a)

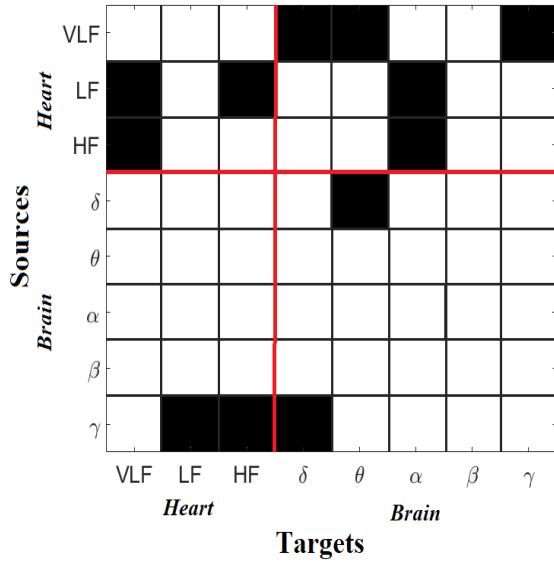


(b)

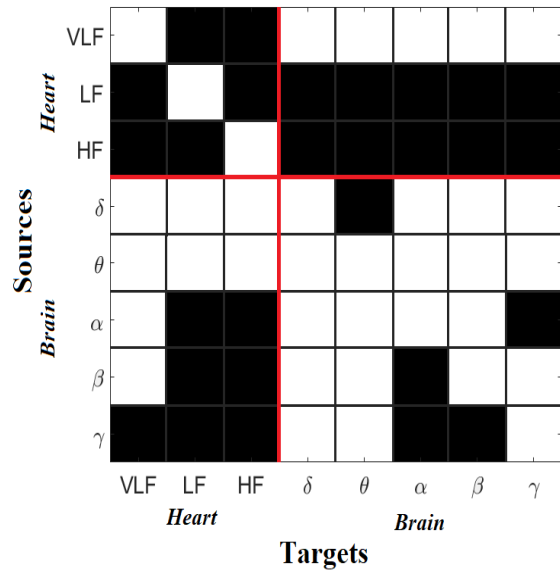
Figura 8.3: Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 5 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.





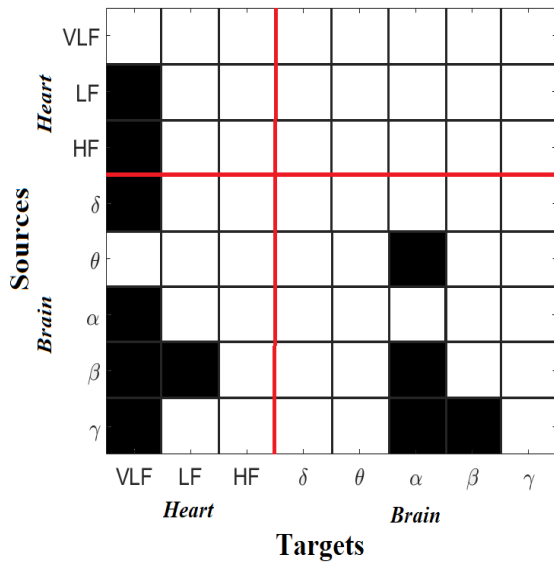


(a)

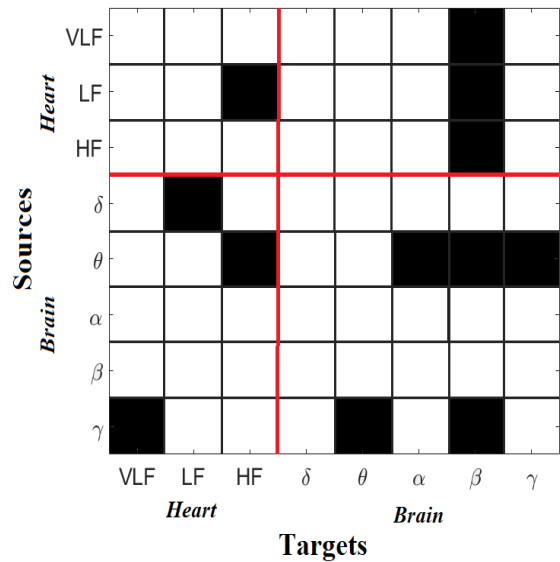


(b)

Figura 8.8: Interacciones con causalidad significativa empleando GC para el sujeto 10 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.

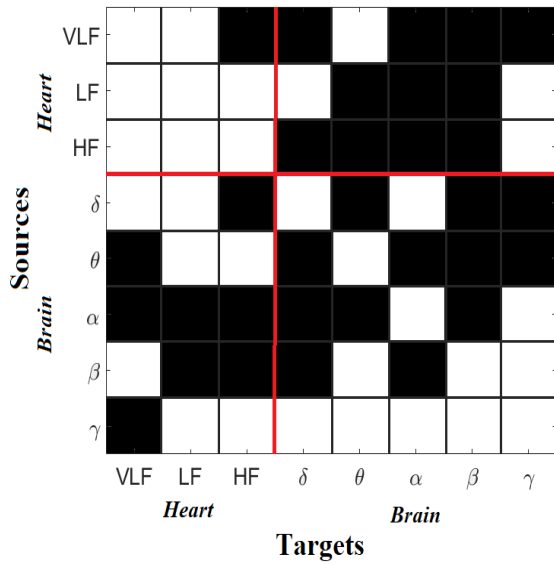


(a)

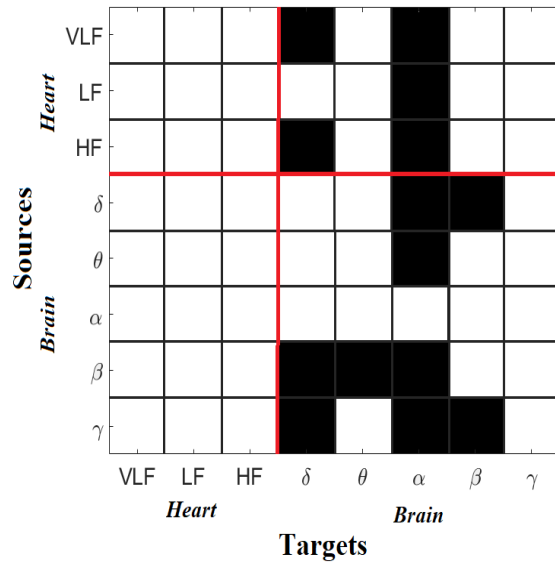


(b)

Figura 8.9: Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 1 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.

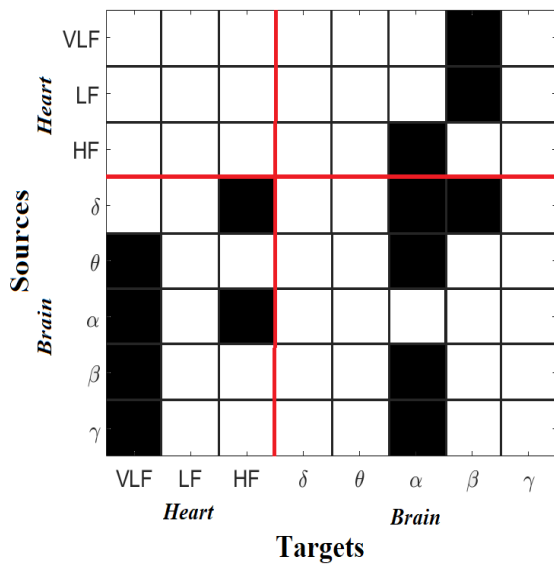


(a)

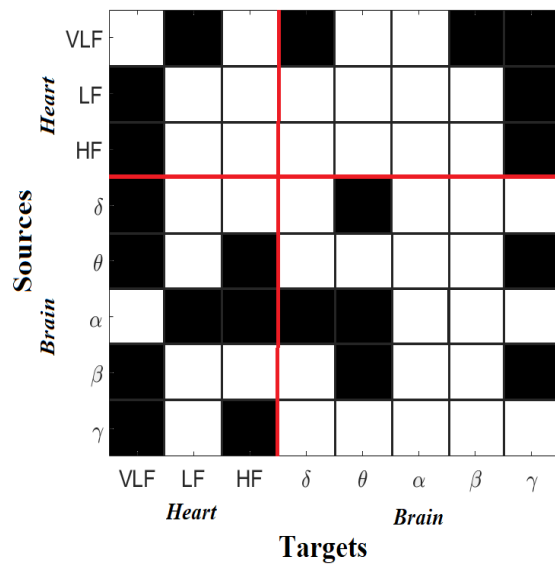


(b)

Figura 8.10: Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 2 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.



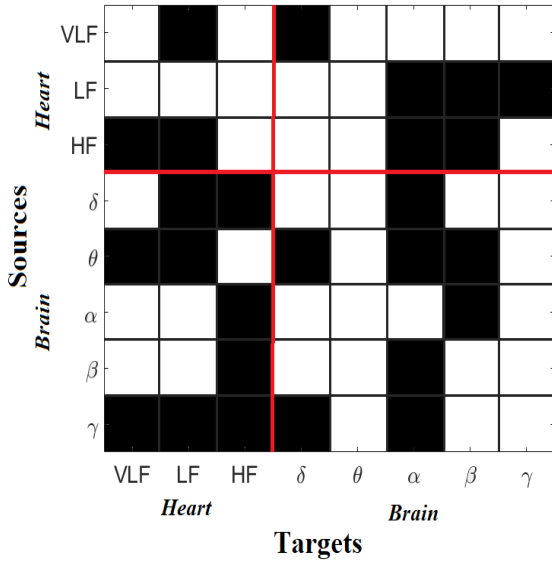
(a)



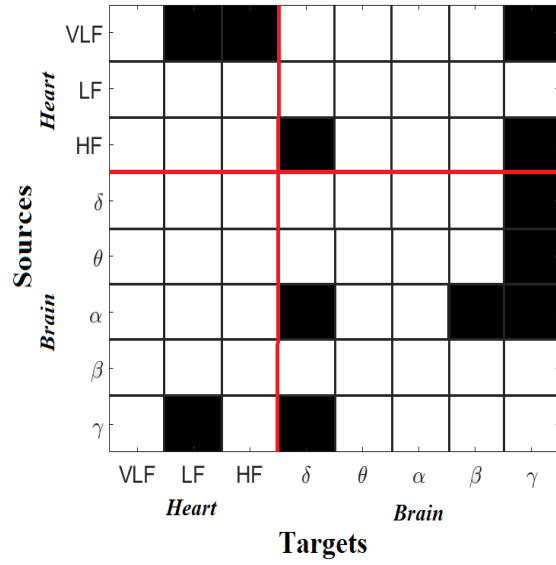
(b)

Figura 8.11: Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 5 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.



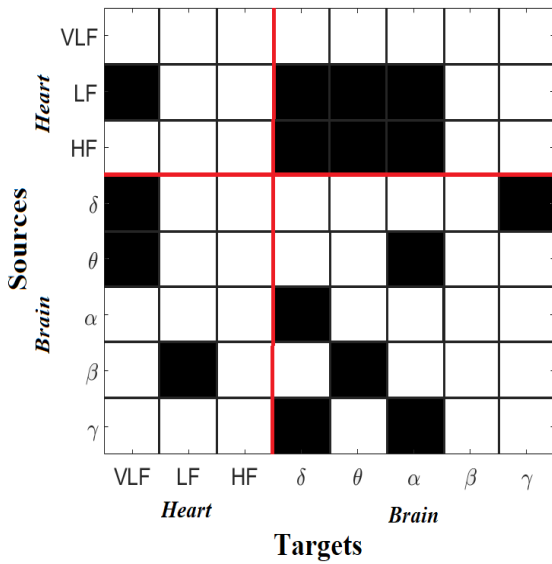


(a)

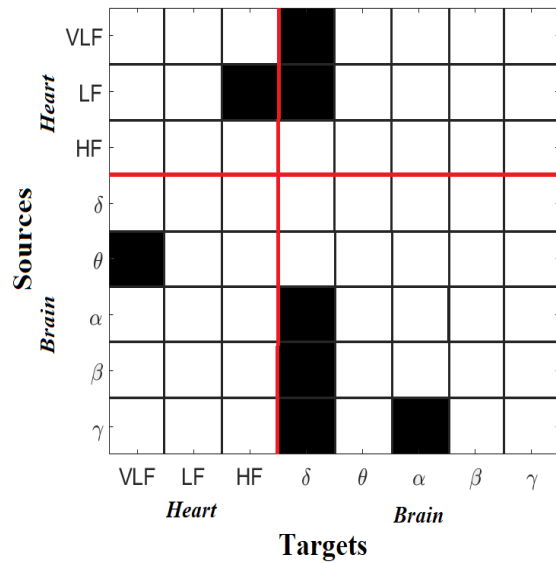


(b)

Figura 8.14: Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 8 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.

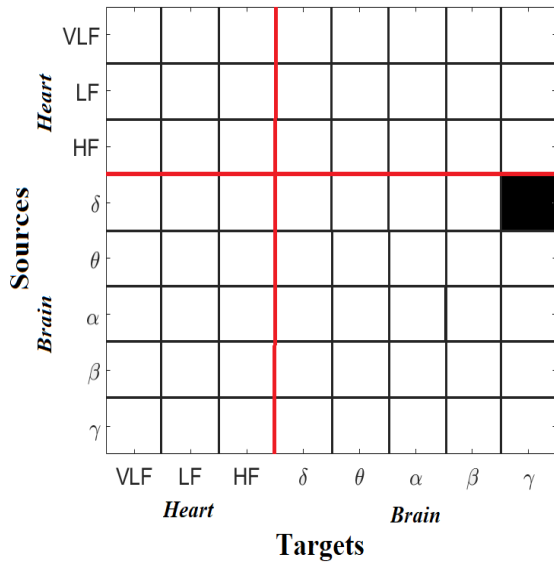


(a)

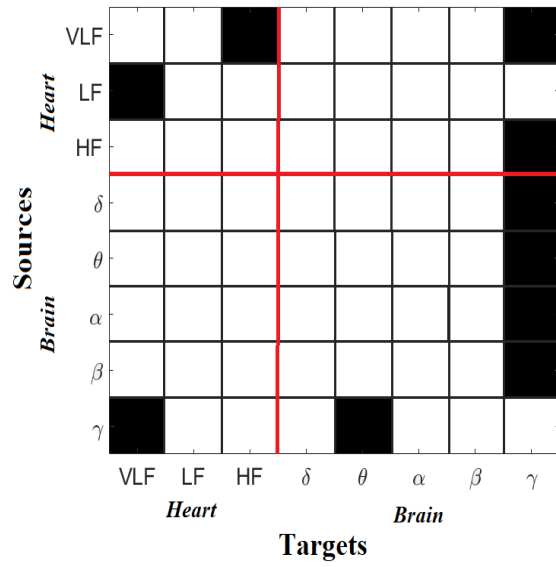


(b)

Figura 8.15: Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 9 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.




(a)



(b)

Figura 8.16: Interacciones con causalidad significativa empleando NNGC para el sujeto 10 en etapas de a) pre- y b) post-tratamiento.



	<b>Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana</b>	PE-CEI-FT-06
		Emisión: octubre 2017
	<b>CEI-FNC</b>	Versión: 1
		Página 1 de 2

Bogotá D.C., 12 de diciembre de 2018

Doctora

**MARÍA ANGÉLICA BAZURTO**

Investigadora Principal

Fundación Neumológica Colombiana

Bogotá D.C.

**Referencia:** “Caracterización de la interrelación entre sistema nervioso autónomo y sistema cardiovascular en pacientes con síndrome de apnea e hipopnea, como apoyo al diagnóstico y seguimiento en etapas pre y post tratamiento”

Estimada María Angélica:

El Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana, según consta en el acta 240 del 7 de diciembre de 2018; revisó la comunicación enviada por usted el 28 de noviembre del año en curso, en donde presenta el siguiente documento para evaluación:

- Enmienda N. 1 al protocolo del 2 de noviembre de 2018 ***“Caracterización de la interrelación entre sistema nervioso autónomo y sistema cardiovascular en pacientes con síndrome de apnea e hipopnea, como apoyo al diagnóstico y seguimiento en etapas pre y post tratamiento”***


El Comité de Ética después de evaluar el documento presentado, que corresponden a una nueva versión del Protocolo para el estudio de la referencia; considera que aunque la

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA FUNDACIÓN NEUMOLOGICA COLOMBIANA

CARRERA 13 B No. 161 – 85 BOGOTÁ. TEL. 7428900 EXT 2240. FAX: 7428904

MIEMBROS ACTIVOS: Dra. María del Socorro Medina Palomino (Presidente CEI-FNC), Dr. Rodolfo Dennis Verano (miembro externo FCI), Dr. Andrés Caballero, (Miembro externo), Miembros internos FNC: Dra. Jenny Jurado Hernández, Dr. Fabio Varón Vega; Dr. Rafael Conde, Dra. Diana Casas, Sra. Carmen Berlioz (Representante de la comunidad), Asesores Internos (FNC). Bac. Patricia Parada Tovar (FNC). Dr. Alejandro Casas Herrera (FNC), Johana Buitrago (Secretaria Comité de Ética).

NUMERO DE MIEMBROS PARA QUORUM: 5

	<b>Comité de Ética en Investigación de la Fundación Neumológica Colombiana</b>	PE-CEI-FT-06
		Emisión: octubre 2017
	<b>CEI-FNC</b>	Versión: 1
		Página 2 de 2

enmienda corresponde a una enmienda sustancial (modificación de muestra, criterios de selección y cambios en la metodología), no se modifica la relación riesgo/beneficio considerada para el estudio en su evaluación inicial por el Comité, y no tiene otras objeciones éticas relacionadas con las modificaciones presentadas en la versión actual.

Se aprueba enmienda versión 1 del 2 de noviembre de 2018 al protocolo del estudio de la referencia.

Los miembros que participaron de la decisión fueron. Dra. María del Socorro Medina, Dr. Fabio Varón, Dr. Rodolfo Dennis, Dra. Carmen Berlioz, Dra. Jenny Jurado.

El Comité Garantiza que se rige por las normas regulatorias locales exigidas para esta circunstancia: Resoluciones 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, y 2378 del 25 de junio de 2008 del Ministerio de Protección Social (se adoptan guías BPC) y la Declaración de Helsinki (64ª Asamblea General Octubre 2013).

Atentamente,

*Ma del Socorro Medina*

**DRA. MARIA DEL SOCORRO MEDINA PALOMINO**

Presidente Comité de Ética en Investigación

Fundación Neumológica Colombiana

C.C. Folder del Investigador

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA FUNDACIÓN NEUMOLOGICA COLOMBIANA

CARRERA 13 B No. 161 – 85 BOGOTÁ. TEL. 7428900 EXT 2240. FAX: 7428904

MIEMBROS ACTIVOS: Dra. María del Socorro Medina Palomino (Presidente CEI-FNC), Dr. Rodolfo Dennis Verano (miembro externo FCI), Dr. Andrés Caballero, (Miembro externo), Miembros internos FNC: Dra. Jenny Jurado Hernández, Dr. Fabio Varón Vega; Dr. Rafael Conde, Dra. Diana Casas, Sra. Carmen Berlioz (Representante de la comunidad), Asesores Internos (FNC). Bac. Patricia Parada Tovar (FNC). Dr. Alejandro Casas Herrera (FNC), Johana Buitrago (Secretaria Comité de Ética).

NUMERO DE MIEMBROS PARA QUORUM: 5

# Bibliografía

- [1] A. V. Benjafield, N. T. Ayas, P. R. Eastwood, R. Heinzer, M. S. Ip, M. J. Morrell, C. M. Núñez, S. R. Patel, T. Penzel, J.-L. Pépin, P. E. Peppard, S. Sinha, S. Tufik, K. Valentine y A. Malhotra, «Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis», *The Lancet. Respiratory medicine*, vol. 7, n.º 8, págs. 687-698, 2019. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
- [2] S. Páez-Moya y K. J. Parejo-Gallardo, «Clinical picture of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)», *Rev. Fac. Med.*, vol. 65, págs. 29-37, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59726>.
- [3] V. Eguía y J. Cascante, «Síndrome de apnea-hipopnea del sueño: Concepto, diagnóstico y tratamiento médico», *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol. 30, n.º 1, págs. 53-74, 2007. DOI: 10.4321/s1137-66272007000200005.
- [4] P. Hidalgo-Martínez y R. Lobelo, «Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)», *Rev. de la Facultad de Medicina*, vol. 65, n.º 1, págs. 17-20, 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59565>.
- [5] D. Maurizio, F. Nuccio y G. Nicolardi, «Benefits of continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea patients (OSAS): Compliance and technological progress devices», *Obstructive Sleep Apnea: Causes, Treatment and Health Implications*, págs. 61-82, 2012.
- [6] M. E. Arabolaza, M. Basile y B. P. Paoli, «Adenotonsylectomy in children: indications and complications», *Revista de la Federación Argentina de Sociedades de Otorrinolaringología*, n.º 2, págs. 70-78, 2014.
- [7] R. P. Bartsch, K. K. L. Liu, A. Bashan y P. C. Ivanov, «Network Physiology: How Organ Systems Dynamically Interact», *PLoS one*, vol. 10, n.º 11, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0142143.
- [8] P. Ivanov y R. Bartsch, «Network Physiology: Mapping Interactions Between Networks of Physiologic Networks», *In book: Networks of Networks: the last Frontier of Complexity*, págs. 203-222, 2014. DOI: 10.1007/978-3-319-03518-5\_10.
- [9] P. Ivanov, K. Liu y R. Bartsch, «Focus on the emerging new fields of network physiology and network medicine», *New Journal of Physics*, vol. 18, 2016. DOI: 10.1088/1367-2630/18/10/100201.
- [10] L. Faes, G. Nollo, F. Jurysta y D. Marinazzo, «Information dynamics of brain–heart physiological networks during sleep», *New Journal of Physics*, vol. 16, n.º 10, 2014. DOI: 10.1088/1367-2630/16/10/105005.

- [11] F. Jurysta, J. Lanquart, P. van de Borne, P. Migeotte, M. Dumont, J. Degaute y P. Linkowski, «The link between cardiac autonomic activity and sleep delta power is altered in men with sleep apnea-hypopnea syndrome», *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, vol. 291, n.º 4, págs. 1165-1171, 2006. DOI: 10.1152/ajpregu.00787.2005.
- [12] A. D. Orjuela-Cañón, A. Cerquera, J. A. Freund, G. Juliá-Serdá y A. G. Ravelo-García, «Sleep apnea: Tracking effects of a first session of CPAP therapy by means of Granger causality», *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 187, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.105235>.
- [13] L. Faes, D. Marinazzo, S. Stramaglia, F. Jurysta, A. Porta y N. Giandomenico, «Predictability decomposition detects the impairment of brain–heart dynamical networks during sleep disorders and their recovery with treatment», *Philosophical Transactions of the Royal Society a Mathematical, physical, and engineering sciences*, vol. 374, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0177>.
- [14] O. Kocak, T. Bayrak, A. Erdamar, L. Ozparlak, Z. Telatar y O. Erogul, «Automated Detection and Classification of Sleep Apnea Types Using Electrocardiogram(ECG) and Electroencephalogram(EEG) Features», in *Advances in Electrocardiograms-Clinical Applications*, 2012.
- [15] J. Cárdenas, A. D. Orjuela-Cañón, A. Cerquera y A. Ravelo, «Characterization of physiological networks in sleep apnea patients using artificial neural networks for Granger causality computation», *SPIE Proceedings, 13th International Conference on Medical Information Processing and Analysis*, vol. 10572, 2017. DOI: 10.1117/12.2284957.
- [16] H. Abdullah, N. C. Maddage, I. Cosic y D. Cvetkovic, «Cross-correlation of EEG frequency bands and heart rate variability for sleep apnoea classification», *Medical Biological Engineering*, vol. 48, n.º 12, págs. 1261-1269, 2010. DOI: 10.1007/s11517-010-0696-9.
- [17] A. Montalto, S. Stramaglia, L. Faes, G. Tessitore, R. Prevede y D. Marinazzo, «Neural networks with non-uniform embedding and explicit validation phase to assess Granger causality», *Neural networks*, vol. 71, págs. 159-171, 2015. DOI: 10.1016/j.neunet.2015.08.003.
- [18] L. Faes, G. Nollo, F. Jurysta y D. Marinazzo, «Linear and non-linear brain–heart and brain–brain interactions during sleep», *Physiological Measurement*, vol. 36, n.º 4, 2015. DOI: 10.1088/0967-3334/36/4/683.
- [19] M. Dumont, F. Jurysta, J.-P. Lanquart, P.-F. Migeotte, P. van de Borne y P. Linkowski, «Interdependency between heart rate variability and sleep EEG: linear/non-linear?», *Clinical Neurophysiology*, vol. 115, n.º 9, págs. 2031-2040, 2004. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.04.007.
- [20] M. del Carmen Bellido Cambrón, «Trastornos del sueño: Repercusión de la cantidad y calidad del sueño en el riesgo cardiovascular, obesidad y síndrome metabólico», *Tesis Doctoral, Universidad de les illes Belears*, 2019.
- [21] S. Diekelmann y J. Born, «The memory function of sleep», *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 11, págs. 114-126, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn2762>.

- [22] K. Ahrberg, M. Dresler, S. Niedermaier, A. Steiger y L. Genzel, «The interaction between sleep quality and academic performance», *Journal of Psychiatric Research*, vol. 46, n.º 12, págs. 1618-1622, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.09.008>.
- [23] P. Benavides-Endara y C. Ramos-Galarza, «Fundamentos Neurobiológicos del Sueño», *Revista Ecuatoriana de Neurología*, vol. 28, n.º 3, págs. 73-80, 2019.
- [24] P. Carrillo-Mora, J. Ramírez-Peris y K. Magaña-Vázquez, «Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario», *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, vol. 56, n.º 4, 2013.
- [25] J. Santamaria y F. Cardellach, «Mecanismos y función del sueño: su importancia clínica», *Med Clin*, vol. 120, n.º 19, págs. 750-755, 2003. DOI: [10.1016/S0025-7753\(03\)75201-4](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(03)75201-4).
- [26] J. Li, M. V. Vitiello y N. Gooneratne, «Sleep in Normal Aging», *Sleep Medicine Clinics*, vol. 31, n.º 1, págs. 1-11, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.001>.
- [27] C. Czeisler y J. J. Gooley, «Sleep and circadian rhythms in humans», *In Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, vol. 72, págs. 579-597, 2007. DOI: [10.1101/sqb.2007.72.064](https://doi.org/10.1101/sqb.2007.72.064).
- [28] S. A. Contreras, «Sleep along our life and its implications in health», *Rev. Médica Clínica Las Condes*, vol. 24, n.º 3, págs. 341-349, 2013. DOI: [10.1016/S0716-8640\(13\)70171-8](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70171-8).
- [29] D. N. Neubauer, «Sleep Problems in the Elderly», *American family physician*, vol. 59, n.º 9, págs. 2551-2560, 1999.
- [30] K. E. Crowley, «Sleep and sleep disorders in older adults», *Neuropsychology Review*, 2011. DOI: [10.1007/s11065-010-9154-6](https://doi.org/10.1007/s11065-010-9154-6).
- [31] R. Agarwal y J. Gotman, «Computer-assisted sleep staging», *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 48, n.º 12, págs. 1412-1423, 2001. DOI: [10.1109/10.966600](https://doi.org/10.1109/10.966600).
- [32] J. Velayos, *Medicina del sueño: enfoque multidisciplinario*. Buenos Aires, Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2009.
- [33] S. Chokroverty, «Overview of sleep sleep disorders», *Indian Journal of Medical Research*, 2010, ISSN: 09715916.
- [34] J. L. Velayos, F. J. Molerés, A. M. Irujo, D. Yllanes y B. Paternain, «Anatomical basis of sleep», *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol. 30, n.º 1, págs. 7-17, 2007, ISSN: 1137-6627.
- [35] E. E. Benarroch, «Control of the cardiovascular and respiratory systems during sleep», *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol. 218, págs. 54-63, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2019.01.007>.
- [36] R. I. Aguirre-Navarrete, «Cambios Fisiológicos en el Sueño», *Revista Ecuatoriana de Neurología*, vol. 22, n.º 1-3, págs. 60-67, 2013.
- [37] A. Xie, «Effect of sleep on breathing - Why recurrent apneas are only seen during sleep», *Journal of thoracic disease*, vol. 4, n.º 2, págs. 194-197, 2012. DOI: [10.3978/j.issn.2072-1439.2011.04.04](https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2011.04.04).

- [38] A. Xie, B. Wong, E. A. Phillipson, A. S. Slutsky y T. D. Bradley, «Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea», *American journal of respiratory and critical care medicine*, vol. 150, n.º 2, págs. 489-95, 1994. DOI: 10.1164/ajrccm.150.2.8049835.
- [39] V. Río, A. Saldaña y A. Martínez, «Cardiovascular physiopathological mechanisms in patients with sleep deprivation», *Revista Cubana de Medicina Militar*, vol. 42, n.º 2, págs. 210-220, 2013, ISSN: 0138-6557.
- [40] D. Lira y N. Custodio, «Sleep disorders and their complex relationship with cognitive functions», *Revista de Neuro-Psiquiatría*, vol. 81, n.º 1, págs. 20-28, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v81i1.3270>.
- [41] H. A. Marín, A. F. Franco, S. V. Alpi, S. Tobon y B. Sandín, «Trastornos del Sueño, Salud y Calidad de Vida: Una Perspectiva desde la Medicina Comportamental del Sueño», *Suma Psicológica*, vol. 15, n.º 1, págs. 217-239, 2008, ISSN: 0121-4381.
- [42] M. J. Sateia, «International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications», *Chest*, vol. 146, n.º 5, págs. 1387-1394, 2014. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
- [43] A. Sánchez, C. Carmona y A. Ruiz, «Polisomnografía, poligrafía, oximetría. Requisitos e interpretación de los resultados», *Rev. de la asociación de neumólogos del sur*, págs. 187-198, 2010.
- [44] H.-C. Chen, L.-A. Lee, L.-J. Hsin, W.-N. Lin, T.-J. Fang, C.-G. Huang y H.-Y. Li, «Transverse Retropalatal Collapsibility Is Associated with Obstructive Sleep Apnea Severity and Outcome of Relocation Pharyngoplasty», *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, vol. 153, n.º 6, págs. 1056-1063, 2015. DOI: 10.1177/0194599815599527.
- [45] L. M. Donovan y V. K. Kapur, «Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort», *Sleep*, vol. 39, n.º 7, págs. 1353-1359, 2016. DOI: 10.5665/sleep.5962.
- [46] A. Bouchet y J. Cuilleret, *Anatomía descriptiva, topográfica y funcional*. Buenos Aires, Argentina: Editorial médica panamericana, 1979.
- [47] R. Oliven, G. Cohen, Y. Dotan, M. Somri, A. Schwartz y A. Oliven, «Alteration in upper airway dilator muscle coactivation during sleep: comparison of patients with obstructive sleep apnea and healthy subjects», *Journal of Applied Physiology*, vol. 124, n.º 2, págs. 421-429, 2017. DOI: 10.1152/jappphysiol.01067.2016.
- [48] A. Malhotra, Y. Huang, R. Fogel, S. Lazic, G. Pillar, M. Jakab, R. Kikinis y D. P. White, «Aging Influences on Pharyngeal Anatomy and Physiology: The Predisposition to Pharyngeal Collapse», *The American Journal of Medicine*, vol. 119, n.º 1, 2006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.01.077.
- [49] S. Gonzáles, A. Argudín, L. Dot, N. López y J. Pérez, «Trastornos del sueño asociados a la hipertensión arterial», *Rev. Ciencias Médicas*, vol. 13, n.º 1, págs. 90-99, 2009.
- [50] M. Venegas-Mariño y A. Franco-Vélez, «Diagnostic methods in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)», *Revista de la Facultad de Medicina*, vol. 65, n.º 1, págs. 91-95, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59643>.

- [51] C. A. Kushida, M. R. Littner, T. M. and Cathy A Alessi, D. Bailey, J. C. Jr, L. Friedman, M. Hirshkowitz, S. Kapen, M. Kramer, T. Lee-Chiong, D. L. Loube, J. Owens, J. P. Pancer y M. Wise, «Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005.», *Sleep*, vol. 28, n.º 4, págs. 263-276, 2005. DOI: 10.1093/sleep/28.4.499.
- [52] A. Popov, S. Zauneder y H. Malberg, «Interdependancy Estimation Between Brain and Cardiovascular Activity», *XXXII International Scientific Conference, ELANO*, 2012.
- [53] F. Capote, «Estudio del síndrome de apneas obstructivas durante el sueño», *Rev. de la asociación de neumólogos del sur*, vol. 8, n.º 2, 1996.
- [54] Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño, «Tratamiento del SAHS con presión continua positiva en la vía respiratoria superior (CPAP)», *Archivos de Bronconeumología*, vol. 41, n.º 4, págs. 51-67, 2005. DOI: 10.1016/S0210-5705(09)71003-9.
- [55] F. Campo, F. Sanabria-Arenas y P. Hidalgo-Martínez, «Treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) with positive airway pressure (PAP)», *Revista de la Facultad de Medicina*, vol. 65, págs. 129-134, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59569>.
- [56] C. L. Marcus, G. Rosen, S. L. Davidson, A. C. Halbower, L. Sterni, J. Lutz, P. J. Stading, D. Bolduc y N. Gordon, «Adherence to and Effectiveness of Positive Airway Pressure Therapy in Children With Obstructive Sleep Apnea», *Pediatrics*, vol. 117, n.º 3, 2006. DOI: 10.1542/peds.2005-1634.
- [57] G. Nazar, «Sleep-disordered breathing in childhood», *Revista Médica Clínica Las Condes*, vol. 24, n.º 3, págs. 403-411, 2013. DOI: 10.1016/S0716-8640(13)70176-7.
- [58] J. L. Wei, J. B. adn Matthew S. Mayo, H. J. Smith, M. Reese y R. A. Weatherly, «Improved Behavior and Sleep After Adenotonsillectomy in Children With Sleep-Disordered Breathing: Long-term Follow-up», *Archives of Otolaryngology - Head Neck Surgery*, vol. 135, n.º 7, págs. 642-646, 2009. DOI: 10.1001/archoto1.125.10.1083.
- [59] D. Gozal, «Sleep-Disordered Breathing and School Performance in Children», *Pediatrics*, vol. 102, n.º 3, págs. 616-620, 1998. DOI: 10.1542/peds.102.3.616.
- [60] A. Bashan, R. Bartsch, J. Kantelhardt, S. Havlin y P. Ivanov, «Network physiology reveals relations between network topology and physiological function», *Nature communications*, vol. 3, 2012. DOI: 10.1038/ncomms1705.
- [61] L. Faes, G. Nollo, F. Jurysta y D. Marinazzo, «Granger causality analysis of sleep brain-heart interactions», *8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO)*, 2014. DOI: 10.1109/ESGCO.2014.6847491.
- [62] C. C. Yang, C.-W. Lai, H. Y. Lai y T. B. Kuo, «Relationship between electroencephalogram slow-wave magnitude and heart rate variability during sleep in humans», *Neuroscience Letters*, vol. 329, págs. 213-216, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00661-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00661-4).
- [63] F. Jurysta, P. van de Borne, P.-F. Migeotte, M. Dumont, J.-P. Lanquart, J.-P. Degaute y P. Linkowski, «A study of the dynamic interactions between sleep EEG and heart rate variability in healthy young men», *International Federation of Clinical Neurophysiology*, vol. 114, n.º 11, págs. 2146-2155, 2003. DOI: 10.1016/s1388-2457(03)00215-3.

- [64] L. Barnett, A. B. Barrett y A. K. Seth, «Granger Causality and Transfer Entropy Are Equivalent for Gaussian Variables», *Physical review letters*, vol. 103, n.º 23, 2009. DOI: 10.1103/PhysRevLett.103.238701.
- [65] L. Barnett y A. K. Seth, «The MVGC multivariate Granger causality toolbox: A new approach to Granger-causal inference», *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 223, págs. 50-68, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.10.018>.
- [66] A. Attanasio y U. Triacca, «Detecting human influence on climate using neural networks based Granger causality», *Theoretical and Applied Climatology*, vol. 103, págs. 103-107, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00704-010-0285-8>.
- [67] M. Khashei y M. Bijari, «An artificial neural network (p, d, q) model for timeseries forecasting», *Expert Systems with Applications*, vol. 37, págs. 479-489, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2009.05.044>.
- [68] A. Camm, M. Malik, J. Bigger, G. Breithardt, S. Cerutti, R. Cohen, P. Coumel, E. Fallen, H. Kennedy y R. Kleiger, «Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology», *Circulation*, vol. 93, n.º 5, págs. 1043-1065, 1996. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>.
- [69] H. Sedghamiz, «Matlab Implementation of Pan Tompkins ECG QRS detector.», 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.14202.59841.
- [70] D. R. Martínez, J. L. Albín, J. C. Cabaleiro, T. F. Pena, F. F. Rivera y V. Blanco, «El criterio de información de Akaike en la obtención de modelos estadísticos de Rendimiento», *XX Jornadas de Paralelismo*, págs. 439-444, 2009.
- [71] A. D. Orjuela-Cañón, J. A. Freund, A. Jutinico y A. Cerquera, «Granger Causality Analysis based on Neural Networks Architectures for bivariate cases», *2020 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN)*, págs. 1-6, 2020. DOI: 10.1109/IJCNN48605.2020.9206977.
- [72] R. S. Naoum, N. A. Abid y Z. N. Al-Sultani, «An Enhanced Resilient Backpropagation Artificial Neural Network for Intrusion Detection System», *International Journal of Computer Science and Network Security*, vol. 12, n.º 3, págs. 11-16, 2012.
- [73] E. Flores-Ruiz, M. Miranda-Novales y M. Villasís-Keever, «The research protocol VI: How to choose the appropriate statistical test. Inferential statistics», *Revista alergía México*, vol. 64, n.º 3, págs. 364-370, 2017. DOI: 10.29262/ram.v64i3.304..
- [74] A. Cayuela y S. Rodríguez, «Statistical analysis of two proportions with paired data: the McNemar test», *Atención Primaria*, vol. 20, n.º 10, págs. 571-572, 1997.
- [75] S. Gómez-Biedma, M. Vivó y E. Soria, «Pruebas de significación en Bioestadística», *Revista de Diagnóstico Biológico*, vol. 50, n.º 4, págs. 207-218, 2001, ISSN: 0034-7973.
- [76] S. I. Chrysostomakis, E. N. Simantirakis, S. E. Schiza, I. K. Karalis, N. C. Klapsinos, N. M. Sifakakos y P. E. Vardas, «Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome», *Hellenic journal of cardiology*, vol. 47, n.º 1, págs. 13-20, 2006.



- [77] F. Jurysta, C. Kempnaers, J.-P. Lanquart, A. Nosedá, P. van-de-Borne y P. Linkowski, «Long-term CPAP treatment partially improves the link between cardiac vagal influence and delta sleep», *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 13, n.º 29, 2013. DOI: 10.1186/1471-2466-13-29.
- [78] E. Tobaldini, L. Nobili, S. Strada, K. R. Casali, A. Braghiroli y N. Montano, «Heart rate variability in normal and pathological sleep», *Frontiers in physiology*, vol. 4, 2013. DOI: 10.3389/fphys.2013.00294.
- [79] A. H. Khandoker, C. K. Karmakar y M. Palaniswami, «Analysis of coherence between sleep EEG and ECG signals during and after obstructive sleep apnea events», *30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 1-8, págs. 3876-3879, 2008. DOI: 10.1109/IEMBS.2008.4650056.
- [80] A. H. Khandoker, C. K. Karmakar y M. Palaniswami, «Interaction between sleep EEG and ECG signals during and after obstructive sleep apnea events with or without arousals», *Computers in Cardiology*, págs. 685-688, 2008. DOI: 10.1109/CIC.2008.4749134.
- [81] R. Bhattacharjee, L. Kheirandish-Gozal, G. Pillar y D. Gozal, «Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children», *Progress in cardiovascular diseases*, vol. 51, n.º 5, págs. 416-433, 2009. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.03.002.
- [82] R. Bhattacharjee y D. Gozal, «Pediatric Sleep Apnea: The Brain-Heart Connection», *Chest*, vol. 139, n.º 5, págs. 977-979, 2011. DOI: 10.1378/chest.10-2803.