



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

E.T.S.I. TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN EN TECNOLOGÍAS DE LA
INFORMACIÓN Y LAS COMUNICACIONES

**Estudio de la conectividad funcional de la
actividad neural en la apnea del sueño infantil**

Autor:

D. Adrián Martín Montero

Tutor:

Dr. D. Roberto Hornero Sánchez

Dr. D. Jesús Poza Crespo

Dr. D. Gonzalo C. Gutiérrez Tobal

Valladolid, julio de 2018

TÍTULO: Estudio de la conectividad funcional de la actividad neural en la apnea del sueño infantil

AUTOR: D. Adrián Martín Montero

TUTOR: Dr. D. Roberto Hornero Sánchez
Dr. D. Jesús Poza Crespo
Dr. D. Gonzalo César Gutiérrez Tobal

DEPARTAMENTO: Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática

TRIBUNAL

PRESIDENTE: Dr. D. Miguel López-Coronado Sánchez-Fortún

VOCAL: Dr. D. Fco. Javier Díaz Pernas

SECRETARIO: Dra. Dña. María García Gadañón

SUPLENTE: Dr. D. Carlos Gómez Peña

SUPLENTE: Dr. D. Rodrigo de Luis García

SUPLENTE: Dra. Dña. Isabel de la Torre Díaz

FECHA: Julio de 2018

CALIFICACIÓN:

AGRADECIMIENTOS

En este apartado quiero agradecer a toda la gente que ha hecho posible que hoy esté donde estoy. En primer lugar, a mis padres Carmen y Ricardo, a mi hermano Richi y al resto de miembros de mi familia, sin cuyo apoyo incondicional nunca hubiese llegado hasta donde estoy hoy en día. También tengo que dar las gracias a mis amigos de Aranda por ayudarme a desconectar cuando ha hecho falta.

Gracias a mis tutores Roberto Hornero, Jesús Poza y Gonzalo César Gutiérrez por todo su tiempo y por la ayuda que he recibido por su parte para la realización de este Trabajo Fin de Máster. También quiero agradecer a los miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid por toda la ayuda prestada, así como a David Gozal, Leila Kheirandish-Gozal y al personal del *Comer Children's Hospital* de Chicago, sin cuya inestimable ayuda no hubiese sido posible la realización de este estudio.

Por último, no puedo olvidarme de Yolanda. Gracias a su cariño y paciencia he podido aguantar cuando las fuerzas flaqueaban.

A todos ellos, GRACIAS.

RESUMEN

El síndrome de la apnea-hipopnea del sueño (SAHS) pediátrico es un trastorno de la respiración caracterizado por la obstrucción parcial prolongada del flujo de la vía aérea superior y/o la obstrucción completa intermitente que altera la ventilación normal durante el sueño, así como los patrones de sueño. Esta enfermedad tiene una alta prevalencia entre la población infantil, padeciéndola en torno al 5.7% de los niños. La técnica de referencia para su diagnóstico es la polisomnografía (PSG) nocturna, durante la cual se registran una gran variedad de señales fisiológicas, entre las cuales se incluye la señal de electroencefalografía (EEG). En este Trabajo Fin de Máster se han analizado los cambios en la actividad cerebral registrada durante el sueño asociados con la enfermedad del (SAHS) en 294 niños, con edades comprendidas entre 5 y 9 años. Para ello se han dividido los sujetos en tres grupos en base al índice de apnea-hipopnea (IAH) presentado a lo largo de una noche de registro: el grupo no SAHS ($IAH < 1$ eventos/hora), el grupo SAHS leve ($1 \leq IAH < 5$ e/h) y el grupo SAHS severo ($IAH \geq 5$ e/h). Se han empleado registros de EEG recogidos mediante una PSG nocturna, analizándose las señales mediante parámetros espectrales calculados en sensores individuales y mediante una métrica de conectividad para analizar los patrones de acoplamiento neural.

Para el análisis espectral se utilizaron 5 medidas: la frecuencia mediana (MF , *median frequency*), la entropía espectral (SE , *spectral entropy*), la frecuencia límite al 95% (SEF , *spectral edge frequency*), la distancia de Wootters (WD , *wooters distance*) y las potencias relativas (RP , *relative power*). Para el análisis de conectividad, la medida elegida fue la magnitud al cuadrado de la coherencia ($MSCOH$, *magnitude squared coherence*). Todas estas medidas se calcularon en las bandas de frecuencia de EEG convencionales: δ (1-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β_1 (13-19 Hz), β_2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz). Además de estas bandas, se analizaron dos bandas de interés propuestas en este estudio: la banda 0.5-2 Hz, obtenida mediante análisis cualitativo de la forma promedio del espectro del EEG, y la banda 2-2.7 Hz, calculada mediante la aplicación de significancia estadística de los espectros del EEG de los sujetos bajo estudio. La $MSCOH$ también se calculó en el rango de frecuencias de los *spindle* de sueño (11-16 Hz).

Los resultados mostraron diferencias significativas principalmente entre el grupo no SAHS ($IAH < 1$ e/h) y el SAHS severo ($IAH \geq 5$ e/h). Al realizar el análisis espectral se encontró una lentificación del espectro conforme aumenta el IAH en base a los resultados de MF y RP . Concretamente, se observó una menor MF para los SAHS severo, así como valores de RP más altos en la banda 0.5-2 Hz y más reducidos en la banda de 2-2.7 Hz y en la banda θ al comparar los no SAHS con los distintos grupos de severidad. Los resultados para SE muestran un descenso de irregularidad en el EEG conforme aumenta el nivel de SAHS, que es más marcado en la banda de 0.5-2 Hz. El

análisis mediante la *MSCOH* reveló un descenso de conectividad en bajas frecuencias entre los no SAHS y los SAHS leve ($1 > IAH \geq 5$ e/h), junto con un aumento a altas frecuencias al comparar los no SAHS con los dos grupos de pacientes. Estas diferencias ocurrieron principalmente en conexiones interhemisféricas, con las diferencias más significativas en $\beta 1$.

A la vista de los resultados, la principal conclusión que se extrae es que el SAHS pediátrico provoca alteraciones estadísticamente significativas en la actividad cerebral durante el sueño, especialmente a las frecuencias más bajas, las cuales podrían deberse a la fragmentación del sueño que tiene lugar en los sujetos con SAHS. Los resultados también han demostrado que es posible caracterizar dichas diferencias mediante las medidas propuestas. Hasta donde nosotros sabemos, este trabajo supone el primer estudio que propone nuevas bandas espectrales de interés en el EEG de niños con SAHS y que analiza su conectividad cerebral durante el sueño.

ABSTRACT

Pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) is a respiratory disorder characterized by prolonged partial obstruction of upper airway flow and/or intermittent complete obstruction that alter normal ventilation during sleep. This disease has a high prevalence among pediatric population, with around 5.7% of children suffering from it. The gold standard for SAHS diagnosis is nocturnal polysomnography (PSG), during which a wide variety of physiological signals are registered, including electroencephalographic (EEG) activity. In this Master Thesis, we analyzed the sleep brain activity of 294 children (ranging from 5 to 9 years old) in the context of SAHS. For this purpose, the subjects were divided into three groups according to the apnea-hypopnea index (AHI), shown overnight: the non-SAHS group ($AHI < 1$ event / hour), the mild SAHS group ($1 \leq AHI < 5$ e / h) and the severe SAHS group ($AHI \geq 5$ e / h). A full PSG was conducted for each of them, and the EEG signals were analyzed both at sensor and connectivity level.

The spectral analysis included five measures: median frequency (*MF*), spectral entropy (*SE*), spectral edge frequency at 95% (*SEF*), Wotters distance (*WD*) and relative power (*RP*). The magnitude squared coherence (*MSCOH*) was chosen to assess connectivity. All these measures were computed in the conventional EEG frequency bands: δ (1-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β_1 (13-19 Hz), β_2 (19-30 Hz) and γ (30-70 Hz). Two additional spectral bands of interest were also analyzed. The first one (0.5 to 2 Hz) was defined by qualitative analysis of the averaged EEG spectrum, whereas the second one (2 to 2.7 Hz) was obtained after applying a significance statistic test to the spectra of the subjects under study. In the case of the connectivity analysis, the spindles range (11-16 Hz) was also included.

Our results showed statistically significant between-group differences. The main ones were focused on the comparison between no SAHS ($AHI < 1$ e/h) and severe SAHS ($AHI \geq 5$ e/h) groups. At sensor level, a statistically significant slowing of EEG activity was found as the AHI increases, in terms of *MF* and *RP*. In addition, higher *RP* at 0.5-2 Hz and γ band, as well as lower *RP* at 2-2.7 Hz and θ bands were found when control and SAHS groups were compared. The results for *SE* showed a loss of irregularity in the EEG as the SAHS level increases, which is accentuated at the band 0.5 to 2 Hz. The *MSCOH* analysis revealed a decrease of connectivity at low frequencies between no SAHS and mild SAHS ($1 < AHI \leq 5$ e/h). By contrast, connectivity increased when no SAHS and both SAHS groups were compared at higher frequencies. These differences mainly occurred in interhemispheric connections, with higher differences at β_1 .

The main conclusion of the study is that pediatric SAHS involves important disturbances in the brain activity during sleep, especially at lower frequencies, which could be due to the sleep fragmentation of the patients. Our results also have shown that

these differences can be characterized by the measures employed. To the best of our knowledge, this work is the first study that proposes new spectral bands of interest relative to the EEG of children with SAHS and analyzes their brain connectivity during sleep.

PALABRAS CLAVE

Electroencefalografía, medidas espectrales, conectividad, síndrome de la apnea-hipopnea pediátrico, sueño.

KEYWORDS

Electroencephalography, spectral measures connectivity, pediatric sleep apnea-hypopnea syndrome, sleep.

Índice general

RESUMEN	I
ABSTRACT	III
PALABRAS CLAVE / KEYWORDS	V
ÍNDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XIV

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. INGENIERÍA BIOMÉDICA	2
1.2. PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.2.1. DEFINICIÓN DE SEÑAL BIOMÉDICA	2
1.2.2. OBTENCIÓN Y DIGITALIZACIÓN DE SEÑALES BIOMÉDICAS	3
1.3. SÍNDROME DE LA APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO PEDIÁTRICO	4
1.4. ELECTROENCEFALOGRAFÍA	5
1.5. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	7
1.6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	7
1.7. METODOLOGÍA EMPLEADA	8
1.8. ESTRUCTURA DEL TFM	8
CAPITULO 2. SÍNDROME DE LA APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO PEDIÁTRICO	11
2.1. INTRODUCCIÓN	12
2.2. CONCEPTOS CLAVE DEL SAHS INFANTIL	12
2.3. AFECCIONES RELACIONADAS	14
2.4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SAHS	15

CAPITULO 3. ELECTROENCEFALOGRAFÍA	19
3.1. INTRODUCCIÓN	20
3.2. HISTORIA DE LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA.....	20
3.3. RITMOS CEREBRALES Y REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA NEURONAL.....	21
3.4. ELECTROENCEFALOGRAFÍA DURANTE EL SUEÑO.....	23
3.5. ALTERACIONES EN EL EEG A CAUSA DEL SAHS.....	25
CAPITULO 4. ESTADO DE LA TÉCNICA.....	27
4.1. INTRODUCCIÓN	28
4.2. ESTUDIOS PREVIOS	28
4.2.1. ESTUDIOS GENERALES DE EEG EN SUEÑO	28
4.2.2. ESTUDIOS DE EEG EN SUEÑO ENFOCADOS AL SAHS EN ADULTOS ..	29
4.2.3. ESTUDIOS DE EEG EN SUEÑO ENFOCADOS AL SAHS PEDIÁTRICO ..	31
CAPITULO 5. SUJETOS Y SEÑALES.....	37
5.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	38
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES EEG.....	38
5.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS	40
CAPITULO 6. MÉTODOS	43
6.1. INTRODUCCIÓN.....	44
6.2. CÁLCULO DE LA PSD.....	44
6.3. PARÁMETROS ESPECTRALES	45
6.3.1. POTENCIA RELATIVA	45
6.3.2. FRECUENCIA MEDIANA	45
6.3.3. ENTROPÍA ESPECTRAL	46
6.3.4. FRECUENCIA LIMITE AL 95%	46
6.3.5. DISTANCIA DE WOOTTERS.....	47

6.4. MEDIDA DE CONECTIVIDAD	47
6.4.1. MAGNITUD AL CUADRADO DE LA COHERENCIA	48
6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
6.5.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS PSDs.....	49
6.5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS ESPECTRALES	49
6.5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MEDIDA DE CONECTIVIDAD	50
CAPITULO 7. RESULTADOS.....	51
7.1. INTRODUCCIÓN	52
7.2. ANÁLISIS DE LAS PSDs	52
7.3. INFLUENCIA DE LA EDAD	54
7.4. ANÁLISIS ESPECTRAL A NIVEL DE SENSOR	55
7.4.1. POTENCIA RELATIVA	55
7.4.2. FRECUENCIA MEDIANA	64
7.4.3. ENTROPÍA ESPECTRAL	64
7.4.4. FRECUENCIA LÍMITE AL 95%	67
7.4.5. DISTANCIA DE WOOTTERS.....	71
7.5. ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD	71
CAPITULO 8. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	79
8.1. INTRODUCCIÓN	80
8.2. DISCUSIÓN	80
8.2.1. ANÁLISIS DE LAS DENSIDADES ESPECTRALES DE POTENCIA	80
8.2.2. ANÁLISIS A NIVEL DE SENSOR	81
8.2.3. ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD	84
8.3. LIMITACIONES	86
CAPITULO 9. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS.....	89
9.1. INTRODUCCIÓN	90
9.2. OBJETIVOS ALCANZADOS	90

9.3. CONTRIBUCIONES DEL ESTUDIO	91
9.4. CONCLUSIONES	91
9.5. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	92
Apéndice A. GLOSARIO DE ACRÓNIMOS	95
Apéndice B. DIFUSIÓN DE RESULTADOS.....	99
BIBLIOGRAFÍA	101

Índice de figuras

<i>Figura 1. Diagrama de bloques para el proceso de obtención y digitalización de señales biomédicas.....</i>	<i>4</i>
<i>Figura 2. Ritmos electroencefalográficos observados durante varios estados: (a) excitación, (b) relajación, (c) somnolencia, (d) sueño, y (e) sueño profundo.....</i>	<i>6</i>
<i>Figura 3. Sujeto pediátrico preparado para ser sometido a polisomnografía nocturna.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 4. Posicionamiento para un montaje de 19 electrodos en el sistema internacional 10-20.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 5. Ejemplo de hipnograma para representación de las fases del sueño.....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 6. Ondas spindle y complejo K generadas durante la fase N2.....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 7. Arousal provocado por evento de apnea en el EEG.....</i>	<i>25</i>
<i>Figura 8. Posicionamiento de los electrodos empleados en el registro, según las recomendaciones del sistema internacional 10-20.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 9. Bandas de frecuencia empleadas en el estudio del EEG.....</i>	<i>40</i>
<i>Figura 10. Ejemplo de épocas de 30 s descartadas (en rojo) tras aplicar el protocolo de rechazo de artefactos.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 11. Representación de las PSDs promedio en el rango 0-70 Hz para los tres grupos de análisis.....</i>	<i>53</i>
<i>Figura 12. Representación de las PSDs promedio en el rango 0-10 Hz para los tres grupos de análisis.....</i>	<i>53</i>
<i>Figura 13. Representación de las PSDs promedio en el rango 8-22 Hz para los tres grupos de análisis.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 14. Resultado del test estadístico entre las PSDs promedio de los grupos de severidad.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 15. Representación del efecto de la edad en los valores de la potencia relativa en γ para los No SAHS.....</i>	<i>55</i>
<i>Figura 16. Representación espacial de los valores promedio de RP para los tres grupos de severidad en las seis bandas clásicas de frecuencia.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 17. Violin Plots con los resultados de RP para cada uno de los grupos en la banda δ.....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 18. Violin Plots con los resultados de RP para cada uno de los grupos en la banda θ.....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 19. Violin Plots con los resultados de RP para cada uno de los grupos en la banda α.....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 20. Violin Plots con los resultados de RP para cada uno de los grupos en la banda β_1.....</i>	<i>59</i>
<i>Figura 21. Violin Plots con los resultados de RP para cada uno de los grupos en la banda β_2.....</i>	<i>59</i>

Figura 22. Violin Plots con los resultados de RP para cada uno de los grupos en la banda γ	59
Figura 23. Resultados del test estadístico para la RP entre grupos de severidad dos a dos en las seis bandas clásicas de frecuencia.....	60
Figura 24. Representación espacial de los valores promedio de RP para los tres grupos de severidad en las bandas 0.5-2 Hz (izquierda) y 2-2.7 Hz (derecha).....	62
Figura 25. Violin plots con los resultados de RP para cada uno de los grupos en la banda de frecuencia 0.5-2 Hz.....	62
Figura 26. Violin plots con los resultados de RP para cada uno de los grupos en la banda de frecuencia 2-2.7 Hz.....	63
Figura 27. Resultados del test estadístico para la RP entre grupos de severidad dos a dos en las bandas de frecuencia 0.5-2 Hz (izquierda) y 2-2.7 Hz (derecha).....	63
Figura 28. Representación espacial de los valores promedio de MF para los tres grupos de severidad.....	65
Figura 29. Violin plots con los resultados de MF para cada uno de los grupos.....	65
Figura 30. Resultados del test estadístico para la MF entre grupos de severidad dos a dos.....	65
Figura 31. Representación espacial de los valores promedio de SE para los tres grupos de severidad en el espectro completo.....	66
Figura 32. Violin plots con los resultados de SE para cada uno de los grupos en el espectro completo.....	66
Figura 33. Resultados del test estadístico para la SE entre grupos de severidad dos a dos para el espectro completo.....	66
Figura 34. Representación espacial de los valores promedio de SE para los tres grupos de severidad en la banda 0.5-2 Hz.....	68
Figura 35. Violin Plots con los resultados de SE para cada uno de los grupos en la banda 0.5-2 Hz.....	68
Figura 36. Resultados del test estadístico para la SE entre grupos de severidad dos a dos para la banda 0.5-2 Hz.....	68
Figura 37. Representación espacial de los valores promedio de SE para los tres grupos de severidad en la banda 2-2.7 Hz.....	69
Figura 38. Violin Plots con los resultados de SE para cada uno de los grupos en la banda 2-2.7 Hz.....	69
Figura 39. Resultados del test estadístico para la SE entre grupos de severidad dos a dos para la banda 2-2.7 Hz.....	69

Figura 40. Representación espacial de los valores promedio de SEF para los tres grupos de severidad.....	70
Figura 41. Violin Plots con los resultados de SEF para cada uno de los grupos.....	70
Figura 42. Resultados del test estadístico para la SEF entre grupos de severidad dos a dos.....	70
Figura 43. Representación espacial de los valores promedio de WD para los tres grupos de severidad.....	72
Figura 44. Violin Plots con los resultados de WD para cada uno de los grupos.....	72
Figura 45. Resultados del test estadístico para la WD entre grupos de severidad dos a dos.....	72
Figura 46. Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda δ . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.....	73
Figura 47. Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda θ . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.....	73
Figura 48. Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda α . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.....	74
Figura 49. Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda β_1 . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.....	74
Figura 50. Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda β_2 . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.....	75
Figura 51. Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda γ . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.....	75
Figura 52. Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda 0.5-2 Hz. Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.....	76
Figura 53. Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda 2-2.7 Hz. Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.....	76
Figura 54. Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda σ . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.....	77

Índice de tablas

Tabla 1. Principales características de los estudios generales de EEG en sueño.....	33
Tabla 2. Principales características de los estudios de EEG enfocados al SAHS en adultos.....	34
Tabla 3. Principales características de los estudios de EEG en sueño enfocados al SAHS pediátrico.....	35
Tabla 4. Datos demográficos y clínicos de la población del estudio. Los valores de edad, BMI y sexo se muestran como: media (desviación estándar). M/F: Masculino/Femenino.....	39
Tabla 5. Resultados del test estadístico para la RP en cada una de las seis bandas clásicas de frecuencia tras aplicar la corrección FDR a los p-valores. Se marcan en negrita los p-valores significativos (inferiores a 0.05).....	61
Tabla 6. Resultado del test estadístico para la RP en las bandas de frecuencia 0.5-2 Hz y 2-2.7 Hz tras aplicar corrección FDR a los p-valores.....	64
Tabla 7. Resultados del test estadístico para la MF tras aplicar la corrección FDR a los p-valores. Se marcan en negrita los p-valores significativos (inferiores a 0.05).....	65
Tabla 8. Resultados del test estadístico para la SE en el espectro completo tras aplicar la corrección FDR a los p-valores. Se marcan en negrita los p-valores significativos (inferiores a 0.05).....	66
Tabla 9. Resultados del test estadístico para la SE en la banda 0.5-2 Hz tras aplicar la corrección FDR a los p-valores. Se marcan en negrita los p-valores significativos (inferiores a 0.05).....	68
Tabla 10. Resultados del test estadístico para la SE en la banda 2-2.7 Hz tras aplicar la corrección FDR a los p-valores. Se marcan en negrita los p-valores significativos (inferiores a 0.05).....	69
Tabla 11. Resultados del test estadístico para la SEF tras aplicar la corrección FDR a los p-valores. Se marcan en negrita los p-valores significativos (inferiores a 0.05).....	70
Tabla 12. Resultados del test estadístico para la WD tras aplicar la corrección FDR a los p-valores. Se marcan en negrita los p-valores significativos (inferiores a 0.05).....	72

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. INGENIERÍA BIOMÉDICA.....	2
1.2. PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.2.1. DEFINICIÓN DE SEÑAL BIOMÉDICA	2
1.2.2. OBTENCIÓN Y DIGITALIZACIÓN DE SEÑALES BIOMÉDICAS	3
1.3. SÍNDROME DE LA APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO PEDIÁTRICO	4
1.4. ELECTROENCEFALOGRAFÍA.....	5
1.5. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO	7
1.6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	7
1.7. METODOLOGÍA EMPLEADA.....	8
1.8. ESTRUCTURA DEL TFM.....	8

1.1. INGENIERÍA BIOMÉDICA

El término Ingeniería Biomédica hace referencia al campo interdisciplinario enfocado en entender, controlar o alterar sistemas biológicos mediante la aplicación de principios de la ingeniería (Bronzino, 2006). Asimismo, aborda la monitorización del funcionamiento fisiológico, así como asistir al diagnóstico y tratamiento de pacientes. Este campo abarca grandes áreas de actividad, entre las que podemos encontrar (Bronzino, 2006):

- Aplicación de sistemas de análisis de ingeniería a problemas biológicos.
- Detección, medida y monitorización de señales fisiológicas.
- Interpretación del diagnóstico a través de técnicas de procesado de señales biomédicas.
- Diseño de dispositivos y procedimientos terapéuticos y de rehabilitación.
- Implementación de dispositivos capaces de reemplazar o aumentar diversas funciones corporales.
- Análisis computacional de datos de pacientes para la toma de decisiones médicas.
- Procesado de señales e imágenes médicas.
- Creación de productos biológicos.
- Desarrollo de biomateriales.

En los últimos años el interés por esta rama interdisciplinaria ha adquirido gran importancia a causa de los grandes beneficios que aporta, proporcionando herramientas adecuadas para el desarrollo de un sistema sanitario más efectivo y eficiente (Bronzino, 2006).

El presente Trabajo Fin de Máster (TFM) está enfocado al análisis de pacientes pediátricos con síndrome de la apnea-hipopnea del sueño (SAHS) mediante el procesado de señales de electroencefalografía, lo que engloba la naturaleza del estudio en el marco de la Ingeniería Biomédica.

1.2. PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS

Una de las principales actividades de la Ingeniería Biomédica es el procesado de señales biomédicas. El conocimiento de la fisiología del cuerpo humano es de gran importancia para evitar riesgos en el diseño de métodos de análisis que alteren información significativa (Sörnmo & Laguna, 2005).

1.2.1. DEFINICIÓN DE SEÑAL BIOMÉDICA

Se define como señal biomédica a aquella señal que proviene de tejidos vivos. Este tipo de señales reflejan propiedades asociadas con los sistemas biológicos subyacentes y contienen información codificada en la estructura de la propia señal.

Mediante la decodificación de esa información se puede tratar de entender y caracterizar una gran variedad de condiciones patológicas (Sörnmo & Laguna, 2005). Este tipo de señales se diferencian fundamentalmente del resto en términos de aplicación y pueden provenir de diversas fuentes. Se puede realizar una clasificación de las señales biomédicas en base a su origen (Cohen, 2000):

- Señales bioeléctricas: relacionadas con procesos iónicos producidos como resultado de actividad electroquímica en un grupo de células excitables.
- Señales de bioimpedancia: relacionadas con la extracción de información del propio tejido biológico.
- Señales bioacústicas: basadas en la medida del ruido acústico provocado por fenómenos biomédicos.
- Señales biomecánicas: originadas por funciones mecánicas del sistema biológico.
- Señales bioquímicas: basadas en mediciones químicas del tejido biológico o de muestras extraídas de este tejido.
- Señales bioópticas: originadas por funciones ópticas del sistema biológico, que pueden surgir de manera natural o inducida.

Atendiendo a esta clasificación de las señales biomédicas, el presente TFM está orientado al procesado de un tipo de señal bioeléctrica: la señal de electroencefalografía (EEG).

1.2.2. OBTENCIÓN Y DIGITALIZACIÓN DE SEÑALES BIOMÉDICAS

El procesado de señales biomédicas implica la obtención y digitalización de dichas señales. De forma general, estas señales no están exentas de ruido, por lo que es necesario una fase de pre-procesado antes de poder analizar las señales en profundidad. Los conocimientos de ingeniería de señales y sistemas, así como la experiencia en el procesado de señal, son críticos en las fases de recopilación y análisis de señales (Bronzino, 2006).

En la Figura 1 se puede observar el diagrama de bloques para el proceso de obtención y digitalización de una señal biomédica. Este proceso consta de una etapa de adquisición, una etapa de pre-procesado y una conversión analógica/digital (A/D). En la etapa de adquisición, las señales eléctricas se detectan mediante sensores (principalmente electrodos en el caso de las señales EEG), mientras que, si las magnitudes no son eléctricas, se convierten mediante transductores (Mainardi *et ál.*, 2006). Una vez adquirida la señal, es necesario un *hardware* externo para aislamiento del paciente y amplificación. Posteriormente, se realiza la conversión A/D para el almacenamiento y procesado. En la fase de digitalización, el uso de 12-14 bits suele ser suficiente para cuantificar la amplitud. El contenido espectral de las señales biomédicas,

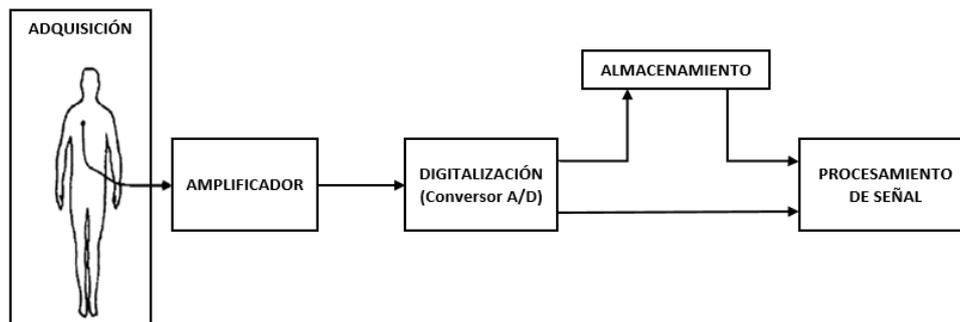


Figura 1. Diagrama de bloques para el proceso de obtención y digitalización de señales biomédicas (Sörnmo & Laguna, 2005).

por lo general, es inferior a 1 KHz, por lo que la frecuencia de muestreo raramente toma valores superiores al orden de los KHzs (Sörnmo & Laguna, 2005).

1.3. SÍNDROME DE LA APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO PEDIÁTRICO

El sueño es la actividad primaria del cerebro en la infancia, siendo un factor importante en la plasticidad neural (Motamedi-Fakhr *et ál.*, 2014). Los problemas del sueño en esta etapa pueden resultar posteriormente en déficits cognitivos (Motamedi-Fakhr *et ál.*, 2014). El SAHS se define por la sociedad torácica americana (*American Thoracic Society*, ATS) como un “trastorno de la respiración durante el sueño, caracterizado por la obstrucción parcial prolongada del flujo de la vía aérea superior y/o la obstrucción completa intermitente que altera la ventilación normal durante el sueño, así como los patrones normales de sueño” (Marcus *et ál.*, 2002). Se asocia normalmente con síntomas entre los que se incluyen ronquidos, somnolencia diurna y dificultades en el sueño (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011).

Este trastorno respiratorio es una condición muy común entre la población infantil, alcanzando valores de en torno al 5.7% de prevalencia, con un pico de incidencia máxima entre los 2 y 6 años (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2012; Marcus *et ál.*, 2012). El SAHS pediátrico se trata por lo tanto de un problema frecuente, aunque se considera infradiagnosticado (Lipton & Gozal, 2003). A corto plazo, puede provocar alteraciones en la conducta y déficits en el aprendizaje, pero si no se detecta y se trata adecuadamente, puede traer graves consecuencias en el desarrollo cognitivo, así como en el funcionamiento cardiovascular (Lipton & Gozal, 2003; Marcus *et ál.*, 2002).

El método aceptada como técnica de diagnóstico de referencia para la enfermedad del SAHS es la polisomnografía nocturna (PSG), la cual se puede aplicar de forma satisfactoria en niños de cualquier edad (Marcus *et ál.*, 2002). Mediante la PSG se lleva a cabo el registro simultáneo de variables fisiológicas y respiratorias. Estos registros se emplean para estimar el índice de apnea-hipopnea (IAH), que calcula el número de eventos de apnea (ausencia total de flujo aéreo) e hipopnea (reducción significativa de flujo aéreo acompañada por una desaturación de oxígeno del 3% o un

arousal) por hora de sueño (eventos/hora, e/h) (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011). Mediante el IAH se establece si existe presencia de SAHS, así como su severidad (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011; Gutierrez-Tobal *et ál.*, 2015). Las reglas de la academia americana del sueño (*American Academy of Sleep Medicine*, AASM) para la anotación de apneas e hipopneas difieren entre adultos y niños, siendo más restrictivos en este último caso. Mientras que para los adultos es necesaria una duración de 10 s o superior para considerar la anotación de una apnea o hipopnea, para los niños únicamente se requieren 6 s (o, alternativamente, dos ciclos respiratorios) (Berry *et ál.*, 2012). Se realiza entonces la clasificación de la severidad del SAHS en base al IAH, si bien hay cierta inconsistencia en la literatura a la hora de fijar un valor óptimo para la división. La mayoría de estudios consideran valores de 1, 5 y 10 eventos/hora como puntos de corte para la severidad, reflejando un IAH ≤ 1 e/h ausencia de SAHS, $1 \leq \text{IAH} \leq 5$ e/h un nivel de SAHS leve, y IAH ≥ 5 e/h SAHS moderado/severo (Marcus *et ál.*, 2012; Tan *et ál.*, 2014). Las diferencias entre adultos y niños también se reflejan a la hora de fijar la severidad, dado que en el caso de adultos los puntos de corte son de IAH ≤ 5 para anotar ausencia de SAHS, $5 \leq \text{IAH} \leq 15$ e/h para un nivel de SAHS leve y IAH ≥ 15 e/h para SAHS moderado/severo. Estas diferencias a la hora de determinar la presencia y severidad de SAHS en adultos y niños hacen de las investigaciones centradas en el SAHS pediátrico un reto aún más demandante.

Uno de los principales retos del tratamiento del SAHS en niños es a quién hay que tratar y cuándo hacerlo. La primera opción del tratamiento en niños es quirúrgica, y se trata de la adenoamigdalectomía, que consiste en la extirpación de las amígdalas y adenoides (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011). El tratamiento quirúrgico se aplica en aquellos niños con SAHS grave o con riesgo de complicaciones. En casos menos graves se aplican otros métodos menos invasivos, como la máscara de presión continua positiva sobre la vía aérea (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) y tratamientos dietéticos o farmacológicos (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2012; Lipton & Gozal, 2003).

Para el estudio del SAHS pediátrico, en el presente estudio se ha seguido una clasificación de los sujetos en base al IAH, con valores inferiores a 1 para indicar ausencia del trastorno y valores superiores a 5 para indicar presencia de SAHS moderado/severo. Se ha incluido un grupo de pacientes considerados SAHS leve, donde se incluyen aquellos sujetos con un IAH de entre 1 y 5 e/h. Esta división está justificada dado que este grupo presenta mayores dificultades a la hora de tomar decisiones para el tratamiento de la enfermedad (Capdevila *et ál.*, 2008).

1.4. ELECTROENCEFALOGRAFÍA

El EEG registra los potenciales eléctricos producidos en el cerebro, los cuales tienen una amplitud muy reducida (generalmente por debajo de $300\mu\text{V}$) (Bronzino, 2006). Para llevar a cabo este registro, se colocan distintos electrodos a lo largo del cuero cabelludo. Esta técnica se emplea con frecuencia para la evaluación diagnóstica de diferentes trastornos cerebrales, así como para determinar el tipo y la localización de

la actividad observada durante un ataque epiléptico, o para estudiar diversos trastornos del sueño (Sörnmo & Laguna, 2005).

En el pasado, la interpretación de las señales de EEG se limitaba a una inspección visual realizada por un experto para tratar de distinguir alteraciones en la actividad cerebral recogida. Con la llegada de la tecnología se han ido desarrollando métodos para procesar estas señales, consiguiendo cuantificar los cambios que se producen en el EEG (Bronzino, 2006). La diversidad de ritmos del EEG es enorme y depende, entre muchas otras cosas, del estado mental del sujeto, así como el grado de atención, vigilia y sueño. En la Figura 2 se puede apreciar la variedad de ritmos del EEG observados durante distintos estados (Sörnmo & Laguna, 2005).

El entendimiento y la medida de la actividad cerebral durante el sueño es un reto de la neurociencia, en el cual la PSG es una fuente importante de datos para una mejor caracterización, tanto en condiciones sanas como en trastornos del sueño. Los registros electroencefalográficos recogidos durante la PSG suelen constar con entre 4 y 8 canales. Mediante la inspección visual de esta información se lleva a cabo la anotación de las fases del sueño y posteriormente se extrae la información pertinente mediante el procesado del EEG (Motamedi-Fakhr *et ál.*, 2014).

Este estudio se centra en el procesado de señales de EEG registrados durante toda la noche para tratar de caracterizar la actividad cerebral en sueño tanto en niños sin SAHS como en niños con SAHS.

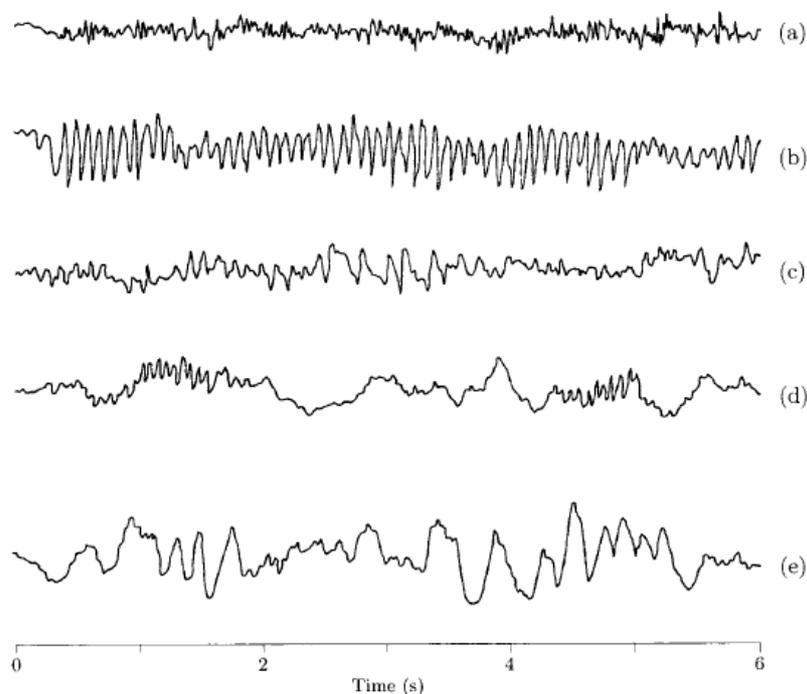


Figura 2. Ritmos electroencefalográficos observados durante varios estados: (a) excitación, (b) relajación, (c) somnolencia, (d) sueño, y (e) sueño profundo (Sörnmo & Laguna, 2005).

1.5. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

El sueño es un aspecto clave para que se produzca un desarrollo cerebral adecuado durante la infancia, de tal forma que aquellos niños que padecen la enfermedad del SAHS no consiguen conciliar un sueño reparador, presentando alteraciones en el desarrollo cognitivo (Lipton & Gozal, 2003). Mediante la electroencefalografía, obtenemos una forma no invasiva de medir en una escala de milisegundos las señales eléctricas generadas por el cerebro, siendo esta técnica, junto con la magnetoencefalografía (MEG), la única capaz de medir la actividad neural de forma directa y no invasiva (Hornero *et ál*, 2009). Nuestra hipótesis de partida es que **los déficits cognitivos derivados de la enfermedad del SAHS se deben a alteraciones en la actividad cerebral durante el sueño, pudiéndose caracterizar dichas alteraciones mediante el análisis de la señal de electroencefalografía registrada durante la noche.**

1.6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo fundamental del presente TFM es llevar a cabo un análisis espectral del EEG nocturno de sujetos pediátricos para evaluar posibles diferencias, tanto en la información recogida por los sensores como en los patrones de conectividad, entre diferentes regiones cerebrales de los niños que padecen SAHS.

A fin de conseguir este objetivo general, se plantearon la consecución de una serie de objetivos específicos:

- **Objetivo específico 1:** Revisar el estado de la técnica de estudios relacionados con el análisis de señales de electroencefalografía en sueño en un sentido amplio en primer lugar, particularizando posteriormente en la enfermedad del SAHS, y por último enfocados a población infantil.
- **Objetivo específico 2:** Analizar la base de datos que se dispone para el estudio y realizar un pre-procesado de las señales de EEG disponibles para minimizar el ruido presente en las mismas.
- **Objetivo específico 3:** Seleccionar y calcular los parámetros elegidos para llevar a cabo el estudio, tanto a nivel de sensor como a nivel de conectividad.
- **Objetivo específico 4:** Comparar los resultados obtenidos entre los distintos grupos de severidad, así como con los resultados obtenidos en otros estudios previos.

La finalidad de las distintas tareas que se van a llevar a cabo es, por lo tanto, extraer diferencias entre los distintos grupos de severidad de SAHS y estudiar si la actividad cerebral muestra cambios asociados con dicha enfermedad.

1.7. METODOLOGÍA EMPLEADA

Para alcanzar los objetivos planteados en el apartado anterior, se propone seguir la siguiente metodología de trabajo:

- **Tarea 1:** Obtención de la base de datos de sujetos y registros a utilizar durante el estudio.
- **Tarea 2:** Pre-procesado de las señales de EEG.
- **Tarea 3:** Extracción de características espectrales del EEG.
- **Tarea 4:** Extracción de medidas de conectividad del EEG.
- **Tarea 5:** Análisis estadístico de las características espectrales y de conectividad extraídas.
- **Tarea 6:** Discusión de los resultados y extracción de conclusiones.

1.8. ESTRUCTURA DEL TFM

El presente TFM se ha estructurado en nueve capítulos, dos apéndices y la bibliografía. El actual capítulo de Introducción es el primero de los nueve que se incluyen, mientras que el resto abordan:

- Capítulo 2: “Síndrome de la apnea-hipopnea del sueño pediátrico.

En este capítulo se explican los aspectos clave de la enfermedad del SAHS, así como la información relativa a las afecciones relacionadas, el diagnóstico y el tratamiento, enfocado en todo momento al ámbito pediátrico.

- Capítulo 3: “Electroencefalografía”.

En este capítulo se comentan los fundamentos físicos de las señales EEG, así como los equipos y los métodos de detección y registro de la señal, haciendo especial énfasis en la información relativa a los registros de EEG durante el sueño. Se comenta también la influencia que puede tener el SAHS en las señales de EEG.

- Capítulo 4: “Estado de la técnica”.

En este capítulo se realiza una descripción de la situación actual de la técnica, comentando investigaciones previas relacionadas con el ámbito de estudio del presente TFM.

- Capítulo 5: “Sujetos y señales”.

En este capítulo se detalla la base de datos empleada, explicándose las características de las señales EEG de los sujetos, así como las fases de registro, pre-procesado y rechazo de artefactos.

- Capítulo 6: “Métodos”.

Este capítulo está dedicado a explicar las medidas utilizadas, tanto los parámetros espectrales como la medida de conectividad, y a detallar los análisis estadísticos que se han llevado a cabo.

- Capítulo 7: “Resultados”.

En este capítulo se exponen los resultados para cada una de las medidas, además de las diferencias significativas obtenidas para los test estadísticos entre los distintos grupos de severidad.

- Capítulo 8: “Discusión de los resultados”.

En este capítulo se lleva a cabo una comparación entre los resultados obtenidos, así como con los resultados que se obtuvieron en los estudios anteriores, comentados en el capítulo 4, con el fin de analizar las similitudes y discrepancias.

- Capítulo 9: “Conclusiones y líneas futuras”.

En el capítulo 9 se exponen las conclusiones en base a los resultados obtenidos y también se comentan las líneas futuras de investigación.

- Apéndice A: Glosario de acrónimos.

Este apéndice recoge un listado con el significado de todas las siglas que se han ido empleando a lo largo de la redacción de la memoria.

- Apéndice B: Difusión de resultados.

Este apéndice recoge un listado con las comunicaciones en las que el autor ha formado parte a lo largo de la duración del Máster.

- Bibliografía.

Por último, se recogen todas las fuentes bibliográficas y referencias consultadas a lo largo de la realización del TFM.

CAPITULO 2. SÍNDROME DE LA APNEA-HIPOPNEA DEL SUEÑO PEDIÁTRICO

2.1. INTRODUCCIÓN	12
2.2. CONCEPTOS CLAVE DEL SAHS INFANTIL	12
2.3. AFECCIONES RELACIONADAS	14
2.4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SAHS	15

2.1. INTRODUCCIÓN

Este capítulo está dedicado a extender los conceptos introducidos acerca del síndrome de apnea-hipopnea del sueño. En primer lugar, se abordan algunos aspectos clave de la enfermedad, enfocados al ámbito pediátrico. Finalmente, se van a comentar ciertas afecciones relacionadas, los principales aspectos de la PSG y los diversos métodos existentes para el tratamiento del SAHS en niños.

2.2. CONCEPTOS CLAVE DEL SAHS INFANTIL

El SAHS es una enfermedad de alta prevalencia entre la población infantil. Se trata de un trastorno respiratorio del sueño, que se caracteriza por la repetición de episodios de ausencia total de flujo aéreo (apnea) y/o una reducción significativa del flujo de aire acompañada por una desaturación de oxígeno del 3% o un *arousal* (hipopnea) durante el periodo de sueño (Patil *et ál.*, 2007). Durante los eventos de apnea e hipopnea son muy frecuentes lo que se conoce como *arousals* (microdespertares) electroencefalográficos (Lopez-Jiménez *et ál.*, 2008). Estos *arousals* activan los músculos dilatadores de la vía aérea superior y previenen apneas prolongadas durante el SAHS. La aparición frecuente de *arousals* provoca una fragmentación del sueño, lo que deriva en un sueño no reparador (Lopez-Jiménez *et ál.*, 2008).

El SAHS pediátrico tiene un perfil diferenciado con respecto al de la población adulta, con diferente etiología, diagnóstico clínico y tratamiento. Esto ha llevado a una separación en la forma de clasificar eventos entre niños y adultos (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011). Para crear un consenso a la hora de clasificar los distintos tipos de apneas e hipopneas, la AASM publicó en el año 2007 la primera versión del manual para la clasificación de eventos respiratorios durante el sueño, separando los casos de adultos y niños (Iber *et ál.*, 2007). Los episodios de apnea se pueden clasificar en apnea central, apnea obstructiva y apnea mixta. Se diferencian por la presencia de esfuerzos en la respiración durante las apneas obstructivas, que no se muestra en las centrales (Parati *et ál.*, 2007). Los criterios para anotar un evento respiratorio como apnea, según la AASM, son los siguientes (Berry *et ál.*, 2012):

- Caída en el pico de la señal del termistor igual o superior al 90% comparado con el nivel basal.
- La duración de la caída mayor o igual al 90% es de, al menos, la duración mínima especificada por los criterios de duración de apnea obstructiva, mixta o central.
- El evento cumple con los criterios de esfuerzo respiratorio para apneas obstructivas, centrales o mixtas.

En base a estos criterios, la clasificación recomendada por la AASM de los distintos tipos de apnea pediátrica es la siguiente (Berry *et ál.*, 2012):

- **Apnea obstructiva.** Se considera un evento respiratorio como apnea obstructiva si cumple los criterios de apnea (expuestos anteriormente) para al menos dos ciclos de duración durante la respiración inicial y está asociado con esfuerzos respiratorios durante el periodo entero de ausencia de flujo aéreo.
- **Apnea central.** Se considera un evento respiratorio como apnea central si cumple los criterios de apnea y están asociados con ausencia de esfuerzo inspiratorio durante la duración entera del evento, y además ocurre algunas de las siguientes condiciones:
 - El evento dura al menos 20 s.
 - El evento dura al menos la duración de dos ciclos respiratorios y está asociado con un *arousal* o una desaturación del oxígeno en sangre mayor o igual al 3%.
 - Para niños menores de un año, el evento dura al menos dos ciclos respiratorios y está asociado con un decrecimiento del ritmo cardíaco por debajo de 50 pulsaciones/min durante al menos 5 s o por debajo de 60 pulsaciones/s durante al menos 15 s.
- **Apnea mixta.** Se considera un evento respiratorio como apnea mixta si cumple los criterios de apnea para al menos dos ciclos respiratorios y están asociados con la ausencia de esfuerzo de respiración durante una parte del evento y la presencia de esfuerzo respiratorio en otra parte, sin importar cuál de las partes ocurra primero.

En lo relativo a los eventos de hipopnea pediátricos, la anotación recomendada por la AASM se realizará en base al cumplimiento de los siguientes criterios (Berry *et ál.*, 2012):

- Caída en el pico de la señal del termistor igual o superior al 30% comparado con el nivel basal.
- La duración de la caída mayor o igual al 30% es de, por lo menos, 2 ciclos respiratorios.
- Aparece una desaturación del oxígeno en sangre igual o superior al 3% comparado con el nivel basal o el evento está asociado con un *arousal*.

El número de eventos de apnea e hipopnea registrados durante el sueño se resume mediante el índice de apneas-hipopneas, que representa el promedio del número de estos eventos por hora de sueño (Lumeng & Chervin, 2008). El criterio de diagnóstico en base al IAH en niños es algo heterogéneo a lo largo de los estudios. Una de las clasificaciones más extendidas es la consideración de ausencia de SAHS para valores de IAH por debajo de 1 e/h, valores de $1 \leq \text{IAH} < 5$ e/h para clasificar SAHS leve, valores entre $5 \leq \text{IAH} < 10$ eventos/hora para SAHS moderado, y un $\text{IAH} \geq 10$ para SAHS severo (Lumeng & Chervin, 2008). El presente estudio se ha enfocado a la caracterización de las diferencias causadas por el SAHS en distintos grados de severidad, con lo que se ha considerado el valor más restrictivo, **IAH < 1** para indicar

ausencia del trastorno y **IAH** ≥ 5 para el grupo de mayor severidad, indicando **SAHS moderado/severo**. Se ha incluido un grupo de pacientes considerados **SAHS leve**, donde se incluyen aquellos sujetos con $1 \leq \text{IAH} < 5$ eventos/hora, el cual consiste en el grupo que presenta más retos a la hora de tomar decisiones para el tratamiento, dado que no se ha probado la relación entre riesgo y beneficio que aporta la adenoamigdalectomía (Capdevila *et ál*, 2008). Por los motivos expuestos, aunque la división de grupos seleccionada no sea generalizada, hay varios estudios (Álvarez *et ál*, 2017; Gutierrez-Tobal *et ál*, 2015) que han decidido emplearla.

La anotación de los eventos en adultos tiene una definición algo más relajada que en el caso pediátrico. Mientras que en adultos es necesario una duración de 10 segundos para anotar una apnea o una hipopnea, en el caso de los niños es suficiente con una duración de 2 ciclos respiratorios (Berry *et ál*, 2012). De la misma forma, para marcar los niveles de severidad, en el caso de los adultos se emplean valores de IAH más elevados, estableciendo los puntos de corte en 1, 15 y 30 e/h (Berry *et ál*, 2012). Estas restricciones, junto con los problemas derivados de la realización de estudios con niños, hacen que el análisis del SAHS en la población pediátrica presente dificultades extra, siendo un reto aún más demandante (Alonso-Álvarez *et ál*, 2012).

2.3. AFECIONES RELACIONADAS

El principal motivo para tratar una enfermedad es la prevención o el cese de las morbilidades asociadas a ella. La morbilidad en la enfermedad del SAHS pediátrico se puede dividir en tres categorías principales: morbilidad neuroconductual, morbilidad cardiovascular y alteraciones en el crecimiento somático (Lipton & Gozal, 2003).

La desaturación de oxígeno en la sangre se ha relacionado con alteraciones en las funciones neuronales e intelectuales, lo cual deriva en trastornos del comportamiento tales como inquietud, hiperactividad o bajo rendimiento escolar, documentándose en algunos estudios que los niños roncadores en su infancia han mostrado una mayor tasa de fracaso escolar (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011; Bourke *et ál.*, 2011). Aunque es más frecuente en adultos que en niños, también pueden padecer somnolencia diurna excesiva, con una mayor probabilidad en los niños obesos, lo cual se ha relacionado con un acortamiento de la latencia de sueño y problemas en el aprendizaje (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011; Lipton & Gozal, 2003).

Los eventos asociados al SAHS alteran las interacciones fisiológicas normales entre el sueño y el sistema cardiovascular. En los últimos años, el aumento de la obesidad y el sobrepeso en los niños ha contribuido a un incremento en la incidencia del SAHS pediátrico, lo cual repercute de forma directa en el riesgo vascular (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011). Entre las consecuencias en la hemodinámica se incluyen la constricción de los vasos sanguíneos y los consecuentes incrementos en las presiones pulmonar y sistémica (Lopez-Jiménez *et ál.*, 2008). Además, los mecanismos regulatorios autonómicos durante el día y la noche también se pueden ver afectados por

las obstrucciones repetidas en la vía aérea superior durante el sueño (Lipton & Gozal, 2003).

En los primeros casos descritos de niños con SAHS se mostraba un número muy elevado de niños con problemas en el crecimiento; sin embargo, hoy en día la incidencia de este problema no se ha evaluado sistemáticamente, y ha mejorado en los últimos años gracias a la mejora en el tratamiento, con solo un 5% de los casos de SAHS pediátrico manifestando este problema (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011; Capdevila *et ál.*, 2008; Lipton & Gozal, 2003). Algunos estudios han mostrado que incluso niños con sobrepeso que padecen SAHS presentan una ganancia en el crecimiento tras ser sometidos a tratamiento (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011; Capdevila *et ál.*, 2008).

2.4. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SAHS

La elevada prevalencia de los trastornos respiratorios del sueño en la infancia y sus notables consecuencias en la calidad de vida de los niños hacen necesario un diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011). La PSG nocturna (también conocida como estudio del sueño) es la única técnica diagnóstica que cuantifica las alteraciones respiratorias y del sueño asociadas al SAHS. Actualmente es considerada como la técnica de referencia para el diagnóstico (Marcus *et ál.*, 2002). Durante la PSG se registran múltiples señales fisiológicas de los pacientes (ver Figura 3), pudiéndose adquirir hasta 32 canales, entre los cuales se encuentran (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011; Gutierrez-Tobal, 2015):

- Variables neurofisiológicas: EEG (desde 2 hasta 32 electrodos, aunque se suelen utilizar entre 4-8 electrodos de acuerdo a la norma del sistema internacional 10-20), electrooculograma (EOG), electromiograma tibial y submentoniano y electrocardiograma (ECG).
- Variables respiratorias: flujo oro-nasal, esfuerzo respiratorio, valoración del intercambio gaseoso (saturación del oxígeno en sangre o SpO_2 y medida del CO_2 espirado o transcutáneo), frecuencia cardíaca, ronquido y posición corporal.

Mediante los registros obtenidos de la PSG se construye la arquitectura del sueño y se extraen los eventos de apneas e hipopneas que tienen lugar durante la noche. Dichos eventos se emplean para calcular el IAH del sujeto, que es el criterio para el diagnóstico de la severidad de la apnea (Lumeng & Chervin, 2008).

Una vez realizado el diagnóstico del SAHS y obtenido el nivel de severidad, es preciso realizar un tratamiento adecuado. La decisión de tratar el SAHS no tiene por qué ser única en los pacientes, sino que depende del entendimiento de la morbilidad asociada al problema (Lipton & Gozal, 2003).



Figura 3. Sujeto pediátrico preparado para ser sometido a polisomnografía nocturna (Lawton, 2006).

La principal causa de SAHS en los niños está asociada a una hipertrofia adenoamigdalar (Capdevila *et ál.*, 2008). Por este motivo, la adenoamigdalectomía es el principal tratamiento de elección para los niños que padecen la enfermedad. Su aplicación permite normalizar la respiración nocturna y los síntomas diurnos, así como revertir las complicaciones cardiovasculares, las alteraciones neurocognitivas y el retraso en el crecimiento. La eficacia de este tratamiento en los casos de SAHS infantil oscila en torno al 78%, si bien hay cierto nivel de riesgo post-operatorio, recomendándose monitorización durante varios meses tras la operación (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2012).

El resto de tratamientos no son quirúrgicos, siendo la CPAP la segunda línea elegida para el tratamiento del SAHS infantil. La CPAP es una turbina que transmite una presión predeterminada de aire a través de una mascarilla adaptada a la cara del paciente. Se genera un flujo de aire constante y se transmite la presión a la vía aérea superior, evitando su colapso (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011). El uso de este tipo de máscaras es individualizado, teniendo que asegurarse que la máscara se fija adecuadamente y de manera confortable al paciente para asegurar un uso óptimo (Lipton & Gozal, 2003).

Existen otras opciones además de las dos vías principales ya comentadas para el tratamiento del SAHS pediátrico. Debido al aumento de la obesidad en la población infantil en los últimos años, la incidencia del SAHS también se ha visto incrementada. El tratamiento dietético puede reducir o incluso eliminar la enfermedad (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2012). Otros estudios han analizado el empleo de medicamentos corticosteroides para abordar la enfermedad, si bien los efectos a largo plazo no son aún

conocidos (Lipton & Gozal, 2003; Marcus *et ál.*, 2012). Otras técnicas como la oxigenoterapia o el tratamiento ortodóntico completan el grupo de tratamientos aplicados a la enfermedad del SAHS pediátrico (Alonso-Álvarez *et ál.*, 2011; Lipton & Gozal, 2003; Marcus *et ál.*, 2012).

CAPITULO 3. ELECTROENCEFALOGRAFÍA

3.1. INTRODUCCIÓN	20
3.2. HISTORIA DE LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA.....	20
3.3. RITMOS CEREBRALES Y REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA NEURONAL.....	21
3.4. ELECTROENCEFALOGRAFÍA DURANTE EL SUEÑO.....	23
3.5. ALTERACIONES EN EL EEG A CAUSA DEL SAHS.....	25

3.1. INTRODUCCIÓN

El tercer capítulo de esta memoria está dedicado a la señal de interés empleada en el estudio, el electroencefalograma. En primer lugar, se comenta brevemente la historia de la electroencefalografía. Posteriormente, se detallan los ritmos típicos de la señal de EEG y cómo se lleva a cabo el registro de la actividad eléctrica cerebral, comentando los distintos tipos de registro que se suelen emplear. A continuación, se particulariza dicha señal para el contexto de interés del estudio, el registro de EEG durante el sueño. Finalmente, se comentan las alteraciones que provoca en el EEG durante el sueño la enfermedad del SAHS, para entender mejor la motivación del TFM.

La actividad eléctrica cerebral se mide mediante la colocación de electrodos a lo largo del cuero cabelludo. La actividad eléctrica de una única neurona no puede medirse debido a las gruesas capas de tejido que atenúan la señal cuando se propaga hacia los electrodos. Sin embargo, la actividad conjunta de millones de neuronas corticales, a una profundidad de varios milímetros, produce un campo eléctrico suficientemente fuerte como para ser medido fuera de la cabeza. La medida de dicho campo eléctrico en la superficie del cuero cabelludo se conoce como electroencefalografía (Sörnmo & Laguna, 2005).

3.2. HISTORIA DE LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA

Richard Caton, un científico de la *Liverpool Royal Infirmary School of Medicine*, publicó en 1875 el primer estudio que documenta el registro de actividad eléctrica de la corteza cerebral en un experimento con animales. Estas oscilaciones tenían una amplitud muy reducida, lo cual hizo del descubrimiento algo sorprendente, dado que se llevó a cabo 50 años antes de disponer de amplificadores electrónicos adecuados (Bronzino, 2006). Posteriormente, surgieron diversos estudios que analizaban la actividad eléctrica cerebral en animales. Fritsch y Hitzig observaron que el cerebro humano se puede estimular eléctricamente. En 1912, Pravidch-Neminsky registró la actividad cerebral sobre el cráneo al descubierto de un perro (Sanei & Chambers, 2013). Sin embargo, fue en 1928 cuando Hans Berger, un catedrático de la Universidad de Jena, consiguió registrar por primera vez las fluctuaciones eléctricas cerebrales en un ser humano mediante la colocación de electrodos distribuidos a lo largo del cuero cabelludo. El propio Berger introdujo el término electroencefalograma para describir los potenciales cerebrales en humanos y detectó que las oscilaciones de los mismos no eran totalmente aleatorias, sino que mostraban cierta periodicidad e irregularidad. También llegó a la conclusión de que dicha actividad podía verse alterada por ciertas condiciones patológicas (Bronzino, 2006).

En los últimos años, la introducción de modalidades de neuroimagen como la imagen por resonancia magnética funcional (*functional Magnetic Resonance Image*, fMRI), o la tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*,

PET) ha revolucionado el estudio de las funciones cerebrales. Esto ha provocado que el EEG pierda cierta parte de su dominio en la rutina clínica, dada su limitada resolución espacial en comparación con las técnicas de neuroimagen (Sörnmo & Laguna, 2005). Sin embargo, la resolución temporal que aporta el EEG frente a las técnicas de neuroimagen es muy superior. Si bien es cierto que otras técnicas neurofisiológicas, como la magnetoencefalografía, ofrecen una resolución espacial y temporal elevadas, su coste es muy superior al del EEG (Khadmaoui *et ál*, 2016). Estos motivos han provocado que el EEG no se vea relegado de su tarea diagnóstica, sino que las técnicas más modernas son empleadas para complementarlo (Khadmaoui *et ál*, 2016).

3.3. RITMOS CEREBRALES Y REGISTRO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA NEURONAL

La amplitud de la señal de EEG está relacionada con el grado de sincronía con el que las neuronas corticales interactúan (Sörnmo & Laguna, 2005). La repetición de la excitación sincrona de un grupo de neuronas da lugar a una señal EEG rítmica, con ondas de amplitud elevada. Por otro lado, la excitación asíncrona de neuronas resulta en un EEG irregular con ondas de baja amplitud (Sörnmo & Laguna, 2005). Las señales recogidas en el cuero cabelludo, de forma general, tienen amplitudes que van desde unos pocos μV hasta aproximadamente $100\mu\text{V}$, y un contenido en frecuencia que varía de 0.5 Hz hasta unos 100 Hz (Sanei & Chambers, 2013; Sörnmo & Laguna, 2005). Muchos trastornos cerebrales pueden tratar de diagnosticarse mediante inspección visual del EEG. Para ello, los estudios neurofisiológicos suelen considerar cinco bandas de frecuencia principales (Sanei & Chambers, 2013). Estas bandas de frecuencia son las siguientes (Sanei & Chambers, 2013; Sörnmo & Laguna, 2005):

- **Banda delta (δ), <4 Hz.** Las ondas de la banda delta se asocian principalmente con el sueño profundo y son de gran amplitud. Por lo general no se observan en adultos despiertos y son indicativas de daños cerebrales en algunas patologías.
- **Banda zeta (θ), 4-8 Hz.** Estas ondas ocurren durante la somnolencia y en ciertas fases del sueño, y juegan un papel importante en la maduración cerebral durante la infancia y la niñez (Sörnmo & Laguna, 2005).
- **Banda alpha (α), 8-13 Hz.** Cuando se analizan sujetos sanos adultos, relajados y despiertos, con los ojos cerrados, los ritmos de la banda alpha son los más prominentes. La amplitud es mayor en las regiones occipitales.
- **Banda beta (β), 13-30 Hz.** Son ondas rápidas de baja amplitud, asociadas con la activación del córtex y que se pueden observar en ciertas fases del sueño. Es normal en los estudios (Bachiller *et ál*, 2015;

3.4. ELECTROENCEFALOGRAFÍA DURANTE EL SUEÑO

Como ya se ha visto al comentar las distintas oscilaciones presentes en el EEG, la actividad cerebral depende en gran medida del estado de registro. Algunos estudios se realizan con los sujetos en reposo y los ojos cerrados, para tratar de buscar un estado de relajación. Otros registros buscan lo que se conoce como potenciales evocados, centrando el estudio en caracterizar la respuesta a un estímulo por parte de los sujetos, lo cual es muy útil para tratar de diagnosticar trastornos relacionados con las vías visuales y el tronco encefálico (Sörnmo & Laguna, 2005). Por otro lado, el EEG de sueño ofrece una oportunidad única para analizar la actividad cerebral reduciendo factores de confusión, tales como la atención o la motivación. Además, los registros en sueño constan de horas en lugar de minutos de datos, lo que aumenta la estabilidad en las medidas (Tarokh *et ál.*, 2010). Este TFM se centra en señales de EEG recogidas durante el sueño, el cual, como se ha ido viendo en los apartados anteriores de este capítulo, presenta ciertas particularidades.

El sueño se caracteriza por ser un proceso dinámico, de forma que el cerebro en los humanos está activo durante la noche. El sueño afecta a la salud mental y física, así como al sistema inmunológico. La liberación de las hormonas del crecimiento en niños y adultos jóvenes tiene lugar durante el sueño (Sanei & Chambers, 2013). Por la noche, el cerebro pasa por distintas fases. La anotación del sueño consiste en la identificación de las fases del sueño con la ayuda de los registros recogidos mediante la PSG, especialmente el EEG, EOG y EMG. Las ondas de EEG muestran diferentes características durante las diferentes fases. La estructura del sueño se puede representar mediante un hipnograma (Şen *et ál.*, 2014). La Figura 5 muestra un ejemplo de hipnograma, en el que se aprecian el tiempo que el sujeto permanece en las distintas fases presentes en el EEG durante la noche, la fase de vigilia, la fase *Rapid Eye Movement* (REM), y la fase no REM (NREM), que se divide a su vez en tres fases (Iber *et ál.*, 2007). A continuación, se van a detallar cada una de estas fases.

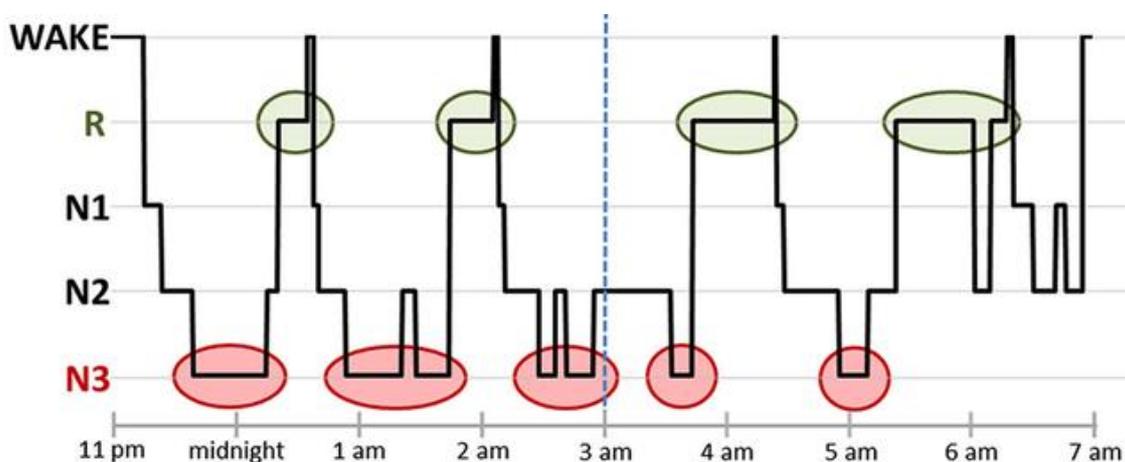


Figura 5. Ejemplo de hipnograma para representación de las fases del sueño (Blume *et ál.*, 2015).

Sueño NREM

El sueño NREM es un estado “inactivo” asociado con el descanso del cerebro y las funciones corporales (Sörnmo & Laguna, 2005). Durante esta fase se producen ondas de gran amplitud y baja frecuencia, que indican el alto grado de sincronía en las neuronas corticales subyacentes. De forma general, esta fase se divide en tres distintas relacionadas con la profundidad del sueño (Iber *et ál*, 2007):

- La fase 1 NREM (N1) es una fase de somnolencia y sueño muy ligero, y se considera una transición entre despierto y dormido. Suele ser en torno al 5-10% del total del sueño. A lo largo de la infancia es característica la actividad θ que se produce en esta fase (Sanei & Chambers, 2013).
- La fase 2 NREM (N2) ocupa en torno al 40% del periodo de sueño (Sanei & Chambers, 2013). Durante esta fase, las ondas se ralentizan con ocasionales ráfagas de ondas rápidas. Hay dos tipos de ondas características de esta fase, los *spindles* de sueño y los complejos *K* (Sanei & Chambers, 2013). Los *spindles* de sueño se tratan de unas ráfagas de actividad entre 11-16 Hz (lo que se conoce como banda sigma, σ , o banda *spindle*), con una duración de entre 0.5 y 3 s (Iber *et ál*, 2007). Estas ondas están implicadas en la regulación del sueño y el funcionamiento cognitivo, de modo que pueden representar biomarcadores para ciertas patologías (Purcell *et ál.*, 2017). En cuanto a los complejos *K*, son una respuesta a estímulos excitatorios. Son ondas con una componente inicial marcada, seguido de una componente lenta que se fusiona con una componente rápida superpuesta. La Figura 6 muestra la presencia conjunta de *spindles* y complejos *K* durante la fase 2 NREM (Sanei & Chambers, 2013).
- En la fase 3 NREM (N3) comienzan a aparecer las ondas delta, intercaladas con ondas más pequeñas y rápidas. Los *spindles* que pueden seguir apareciendo en esta fase comienzan a desaparecer gradualmente al aumentar la profundidad del sueño. Son esas ondas delta las que permiten distinguir esta fase del resto. A menudo se conoce como *Slow Wave State* (SWS). La fase 3 ocupa en torno al 20% del sueño, y durante esta fase cesan todos los movimientos de ojos y músculos (Sörnmo & Laguna, 2005).

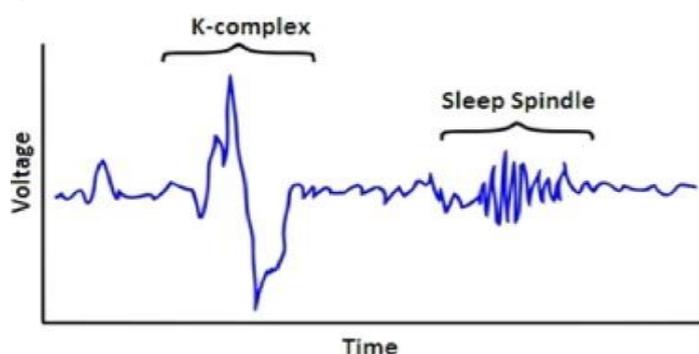


Figura 6. Ondas spindle y complejo K generadas durante la fase N2 (Ranjan *et ál*, 2018).

Sueño REM

La fase REM se corresponde con una alta actividad cerebral, probablemente relacionada con los sueños. En esta fase, las formas de onda del EEG se parecen en mayor medida a las del EEG despierto y están presentes ritmos θ y β . Una de las principales características de esta fase es que, como su propio nombre indica, los ojos se mueven rápidamente de izquierda a derecha y viceversa, siguiendo patrones irregulares (Sörnmo & Laguna, 2005). El sueño REM incluye en torno al 20-25% del sueño total y sigue al sueño NREM, proceso que se repite entre 4-5 veces durante un periodo normal de sueño de entre 8-9 horas. El primer periodo REM de la noche puede tener una duración menor a 10 minutos; sin embargo, el último puede llegar a exceder la hora (Sanei & Chambers, 2013).

3.5. ALTERACIONES EN EL EEG A CAUSA DEL SAHS

Un *arousal* es una transición intrusa de despertar dentro del sueño. Los *arousals* se presuponen como un mecanismo fisiológico protector para el despertar cuando el sujeto se enfrenta a un estímulo ambiental nocivo. Pueden ser espontáneos o inducidos, y se ven afectados por la edad. En circunstancias normales, los *arousals* deberían estar presentes en un número reducido de ocasiones (Griegg-Daremborg *et ál.*, 2007). Sin embargo, como se comentó en el capítulo 2, durante los eventos de apnea e hipopnea son muy frecuentes los *arousals* para tratar de reestablecer la respiración normal. Esta repetición de *arousals* en el EEG provoca un sueño fragmentado. Debido a ello el sujeto no pasa por todas las fases, lo cual deriva en un sueño no reparador, que podría derivar en el deterioro neurocognitivo de los pacientes afectados (Lopez-Jiménez *et ál.*, 2008). La Figura 7 muestra un ejemplo del efecto provocado por el SAHS en el EEG. En ella podemos ver como se produce un evento de apnea, y aunque hay activación muscular, esta es insuficiente para restaurar el flujo aéreo, lo cual solo sucede al producirse un *arousal* cortical que se refleja en el EEG (Osman *et ál.*, 2018).

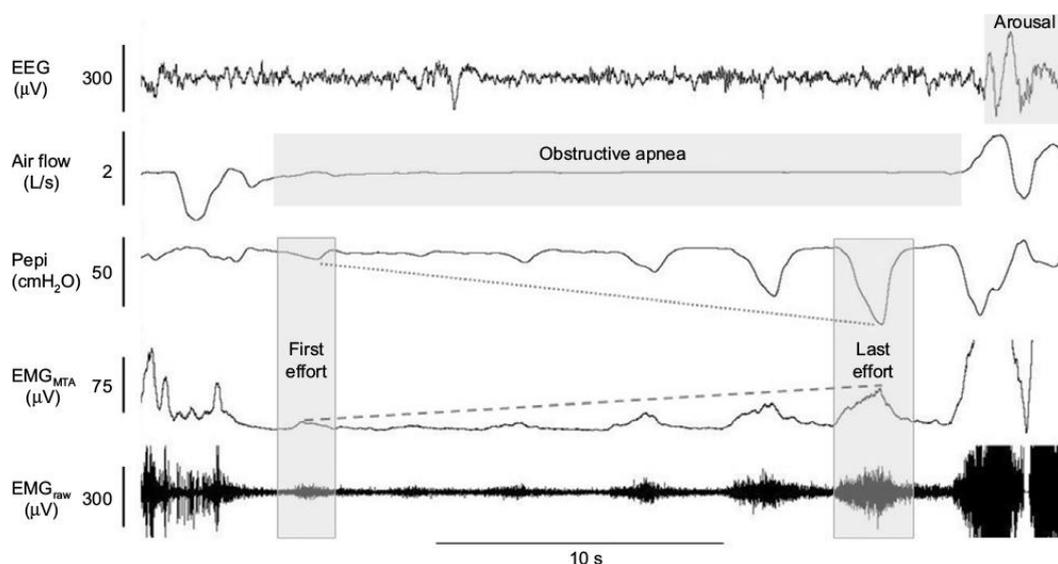


Figura 7. *Arousal* provocado por evento de apnea en el EEG (Osman *et ál.*, 2018).

A mayores de la presencia de *arousals*, otro aspecto clave que se ve alterado en el EEG de pacientes con SAHS son los *spindles* del sueño. Se ha demostrado que los *spindles* están relacionados con importantes funciones cerebrales, tales como la consolidación de la memoria y los procesos de aprendizaje (Carvalho *et ál.*, 2014). Los *spindles* se han propuesto como marcadores electrofisiológicos sensitivos de disfunción cerebral en la enfermedad del SAHS. Varios estudios han mostrado alteraciones en la frecuencia de los *spindles* debido al SAHS (Carvalho *et ál.*, 2014; Himanen *et ál.*, 2003; Ondze *et ál.*, 2003; Schönwald *et ál.*, 2012) y otros han demostrado que el empleo de CPAP provoca un aumento en la densidad y una normalización de las características de los *spindles* a lo largo de la noche (Saunamäki *et ál.*, 2017; Yetkin & Aydogan, 2018).

CAPITULO 4. ESTADO DE LA TÉCNICA

4.1. INTRODUCCIÓN	28
4.2. ESTUDIOS PREVIOS	28
4.2.1. ESTUDIOS GENERALES DE EEG EN SUEÑO	28
4.2.2. ESTUDIOS DE EEG EN SUEÑO ENFOCADOS AL SAHS EN ADULTOS ..	29
4.2.3. ESTUDIOS DE EEG EN SUEÑO ENFOCADOS AL SAHS PEDIÁTRICO ..	31

4.1. INTRODUCCIÓN

Previamente a la realización del estudio, se ha considerado oportuno llevar a cabo una revisión de distintas investigaciones que trataran temas de interés para el presente TFM. En este capítulo se expone la situación actual, comentando los resultados más relevantes encontrados por diversos investigadores hasta la fecha. Se ha realizado una búsqueda de artículos en tres grandes grupos. La primera búsqueda se enfocó a estudios que han analizado la señal de EEG en sueño, sin especificar ningún tipo de patología concreta. Posteriormente, se redujo el ámbito de estudio mediante la búsqueda de artículos que analizaran el EEG en sueño en pacientes con SAHS en edad adulta. Finalmente, se buscaron estudios que estuviesen directamente relacionados con el tema central de este estudio, enfocados al análisis de EEG en sueño para pacientes de SAHS pediátrico.

4.2. ESTUDIOS PREVIOS

4.2.1. ESTUDIOS GENERALES DE EEG EN SUEÑO

En la primera búsqueda se encontraron estudios que analizaban el EEG de sueño, tanto para sujetos sanos como para sujetos con diversas patologías distintas al SAHS. Las principales características de los estudios encontrados en esta primera búsqueda se muestran en la Tabla 1. Entre los estudios para sujetos sanos, es importante destacar los resultados de dos de ellos (Kurth *et ál.*, 2013; Tarokh *et ál.*, 2010), los cuales mediante un análisis de conectividad tratan de caracterizar la maduración cerebral a lo largo de la niñez y la adolescencia. Sus resultados indican que se producen aumentos de conectividad con la edad, tanto intrahemisféricos como interhemisféricos. Se ha observado a lo largo de la revisión de la situación actual de la técnica que es muy frecuente analizar únicamente algunas fases concretas del sueño. También es frecuente encontrar las fases N1 y N2 agrupadas como *Light Sleep* (LS), y la fase N3 como SWS. Así, Tarokh *et ál.* (2010) realizaron el estudio en tramos de sueño de las fases N2, REM y SWS, mientras que Kurth *et ál.* (2013) analizaron únicamente la fase NREM.

Otro tipo de estudios muy frecuentes son aquellos que analizan las características de los *spindles*. Destaca en este aspecto el estudio de Purcell *et ál.* (2017), que emplea una base de datos de 11360 individuos, abarcando desde la primera década de vida hasta la novena. Entre todos los resultados que se analizan, destaca el incremento de la actividad *spindle* con la edad durante la niñez, alcanzando el pico durante la adolescencia y descendiendo a lo largo de la vida adulta. Olbrich *et ál.* (2017) obtuvieron resultados similares analizando un grupo de niños sanos a la edad de 2, 3 y 5 años, observándose incrementos en la actividad oscilatoria δ y *spindle*. Es relevante para el TFM resaltar también que en el estudio de Purcell *et ál.* (2017) se analizó además una parte de la población con síntomas de apnea del sueño, observándose que los sujetos

que presentaban SAHS severo mostraban una densidad *spindle* significativamente menor al resto.

Continuando en el ámbito de la primera búsqueda, a mayores de los estudios que analizaban el EEG en sueño de sujetos sanos se han encontrado diversos estudios que analizaban distintas patologías. Buckley *et ál.* (2015) y Lázár *et ál.* (2010) llevaron a cabo estudios de análisis espectral de potencia y de conectividad para sujetos autistas y con síndrome de Asperger, respectivamente. En Buckley *et ál.* (2015) se buscaban características cerebrales específicas de niños autistas para diferenciarlos de niños sanos y con retraso en el crecimiento, encontrándose que la conectividad cerebral permitía distinguirlos. Obtuvieron incrementos de conectividad para los niños con autismo, especialmente en el sueño SWS para la banda β , mientras que el análisis de potencia no reveló diferencias significativas. Por otra parte, Lázár *et ál.* (2010) analizaron a niños y adolescentes con síndrome de Asperger durante la fase NREM. Obtuvieron descensos significativos de potencia absoluta y relativa en las bandas σ y β , junto con un descenso de potencia absoluta en las bandas α y γ , y un aumento de potencia relativa en la banda δ . También observaron un descenso de coherencia intrahemisférica fronto-central en las bandas δ , θ , α y σ .

En cuanto a artículos que analizan características de los *spindles* relacionadas con otras patologías, cabe destacar los estudios de Manoach *et ál.* (2016) y Plante *et ál.* (2013). Manoach *et ál.* (2016) relacionan la reducción de los *spindles* en sujetos con esquizofrenia como un endofenotipo que altera la consolidación de la memoria dependiente del sueño. Plante *et ál.* (2013), por su parte, estudiaron las diferencias topográficas y por sexos de diversas características de los *spindles* en sujetos con trastorno depresivo, observándose un aumento de la densidad *spindle* y la actividad *spindle* integrada en los sujetos depresivos, siendo este aumento más marcado en las mujeres al estratificar por sexos.

4.2.2. ESTUDIOS DE EEG EN SUEÑO ENFOCADOS AL SAHS EN ADULTOS

Tras haber analizado los estudios extraídos de la primera búsqueda, se llevó a cabo una segunda, añadiendo a los criterios de búsqueda que los estudios estuviesen centrados en la enfermedad del SAHS. Las principales características de los estudios encontrados en esta segunda búsqueda se han anotado en la Tabla 2. Dentro de estos estudios, se han encontrado, al igual que ocurrió en la primera búsqueda, investigaciones que realizan un análisis espectral del EEG durante el sueño, así como estudios relacionados con *spindles*, junto con un único estudio de conectividad en EEG. En el uso de técnicas de análisis espectral, destacan los estudios de Morisson *et ál.* (1998) y Jones *et ál.* (2014). Morisson *et ál.* (1998) analizaron a sujetos con SAHS en fase REM y despiertos en las bandas δ , θ , α y β , mediante el cálculo de la potencia absoluta y la lentificación del espectro; esta última calculada como el ratio entre la

potencia de las bandas de baja frecuencia ($\delta+\theta$) y las de alta frecuencia ($\alpha+\beta$). Obtuvieron una lentificación del EEG para los dos estados, produciéndose en el caso REM para las zonas frontal, central y parietal, con una mayor actividad δ presente en los pacientes. Jones *et ál.* (2014), en un estudio más reciente, analizaron la distribución de la actividad neural en NREM y REM para las bandas δ , θ , α , σ , β y γ , obteniéndose una reducción en toda la banda de frecuencias en la potencia del EEG en la zona parietal para todas las bandas y fases de NREM. Además, observaron que los sujetos con SAHS permanecían más tiempo en la fase N1, presentando una menor eficiencia de sueño.

Los estudios que analizan los *spindles* del EEG durante el sueño en la enfermedad del SAHS en adultos dejan evidencias claras de que esta enfermedad afecta en gran medida a las características de este tipo de oscilaciones. Carvalho *et ál.* (2014) estudiaron la modulación de la frecuencia interna en *spindles* lentos ($< 13\text{Hz}$) y rápidos ($\geq 13\text{Hz}$) comparando los cambios entre sujetos con SAHS moderado (IAH 15-29), SAHS leve (IAH 5-14) y controles (IAH < 5). Este enfoque se basa en estudios previos que han mostrado que los sujetos sanos sufren una deceleración en la terminación de los *spindles* (Ktonas *et ál.*, 2009; Schönwald *et ál.*, 2011). Analizando 30 minutos de la fase N2 encontraron un descenso de *spindles* lentos que modulaban su frecuencia interna (reduciéndola) para los SAHS moderado comparado con los otros dos grupos en las regiones frontal y parietal. Este descenso se correlacionó negativamente con el IAH en la región parietal. Dos estudios que también permiten ver esta alteración provocada por el SAHS en las características *spindles* son los llevados a cabo por Yetkin & Aydogan (2018) y Saunamäki *et ál.* (2017). En ellos se analizó el efecto del tratamiento de CPAP en las características de los *spindles*. Yetkin & Aydogan (2018) únicamente analizaron la densidad de los *spindles*, obteniendo como resultado que la aplicación del tratamiento incrementa considerablemente el número de *spindles* que se producen durante la noche. Saunamäki *et ál.* (2017) también obtuvieron un incremento en la densidad *spindle* al aplicar CPAP en sujetos con SAHS; sin embargo, la frecuencia de los *spindles* no se normalizó al emplear el tratamiento. Por ello, los autores concluyeron que la aplicación de CPAP normaliza las características de los *spindles* de forma parcial, si bien hay características que se ven más alteradas por el SAHS y no llegan a normalizarse.

El estudio llevado a cabo por Swarnkar *et ál.* (2007) es el único estudio encontrado en la búsqueda de artículos que analiza la conectividad funcional en sujetos con SAHS. Para ello, analizaron 18 sujetos (11 con SAHS y 7 sujetos sanos) mediante la asincronía inter-hemisférica, una medida propuesta por los autores la cual evalúa los cambios en la sincronización cerebral al pasar de NREM a REM, así como los cambios al producirse eventos de apnea/hipopnea o *arousals*, a lo largo de las bandas δ , θ , α y β . Los resultados del estudio entre fases de sueño mostraron que la sincronía neural se veía reducida al pasar de la fase NREM a la fase REM, especialmente en la banda β . Al analizar los cambios en la sincronía tras producirse eventos de apnea/hipopnea o *arousals* encontraron que dichos eventos también provocaban reducciones en la sincronización de la actividad neural.

4.2.3. ESTUDIOS DE EEG EN SUEÑO ENFOCADOS AL SAHS PEDIÁTRICO

Para terminar con la revisión del estado de la técnica, se redujo la búsqueda a un marco de trabajo más específico y de mayor interés para el TFM, empleando como condición que los estudios analizasen el EEG durante el sueño en pacientes con SAHS pediátrico. En la Tabla 3 se han representado las principales características de los estudios encontrados con estos criterios.

Algunos de los estudios encontrados centran el análisis en los *arousals*. Liu *et ál.* (2016) compararon distintas características de *arousals* entre niños con SAHS, roncadores y sanos, comprobándose que el número de *arousals* a lo largo de la noche aumentó conforme aumentaba la severidad del trastorno. Observaron además que el número de *arousals* era mayor en NREM que en REM para los niños con SAHS y roncadores. Destacan en este aspecto también los resultados obtenidos por Yang *et ál.* (2012), que llevaron a cabo un análisis espectral de potencia en niños con IAH > 5 en el que estudiaban segmentos de 5s de EEG previos a un evento de apnea, durante el evento y posteriores al evento. Unificaron las fases REM y NREM y obtuvieron que había una caída significativa de la potencia en las bandas δ y θ únicamente en aquellos eventos que llevaban asociados un *arousal* en el EEG. Ya en un estudio previo, Bandla & Gozal (2000) habían llevado a cabo una metodología similar, analizando la potencia del EEG previa, durante y posteriormente a un evento de apnea, pero incluyendo solo aquellos eventos que no tenían asociados un *arousal*. Analizaron tanto eventos de apnea aislados, como clústeres de eventos (sucesión de eventos con una duración de entre 30 y 60 s entre ellos). Sus resultados indicaron que, para eventos aislados, la potencia en δ disminuía durante el evento y era mayor en los segmentos previo y posterior, siendo también significativamente mayor en el tramo posterior. En la banda θ los resultados fueron recíprocos y, en lo relativo a los clústeres, a partir del segundo evento dejaban de aparecer estas diferencias.

Además de los estudios sobre *arousals*, es importante comentar los resultados obtenidos por Yang *et ál.* (2010) y Chervin *et ál.* (2004), que llevaron a cabo un estudio de la potencia espectral de EEG durante sueño para 90 controles y 30 pacientes de SAHS en el primer caso, y 5 controles y 5 sujetos con SAHS en el segundo. Yang *et ál.* (2010) analizaron de tres formas la potencia para 5 bandas de frecuencia (δ , θ , α , σ y β): considerando el registro entero, separándolo por horas y analizando las distintas fases del sueño. Vieron que, aunque la duración del sueño era inferior en los niños con SAHS, la potencia espectral del EEG no llegó a mostrar diferencias significativas para ninguna de las bandas en ninguna de las condiciones analizadas. Chervin *et ál.* (2004) también analizaron la potencia del EEG en pacientes de SAHS pediátrico, en este caso para las bandas δ , θ y α , pero buscando cambios en el EEG relacionados con ciclos

respiratorios. Para ello, dividieron cada ciclo respiratorio en 4 segmentos, calcularon la potencia relativa de cada segmento y compararon segmentos de ciclos análogos, estableciendo así los cambios en el EEG relativos a los ciclos respiratorios como la diferencia máxima entre las potencias relativas medias de los segmentos. Obtuvieron que para todas las bandas la potencia tiende a ser menor en promedio durante la inspiración y mayor durante la espiración. Tras someter a los sujetos a una operación de adenotonsilectomía, se observó que disminuía la tendencia de variación de la potencia en δ y θ dentro del ciclo respiratorio, de modo que la operación normalizaba los cambios en el EEG.

Hunter *et ál.*, (2016) en un estudio en el que se analizó el fallo en la cognición de niños con SAHS, sugirieron la necesidad de estudios que muestren asociaciones entre la severidad del SAHS y las alteraciones en el funcionamiento cognitivo. Los resultados al emplear estos criterios de búsqueda son relativamente escasos y no se ha encontrado estudios que analicen conectividad en el EEG durante la noche de niños con SAHS. Todo esto aumenta la motivación del presente TFM, al haber observado que se trata de un campo relativamente inexplorado.

También es importante destacar que, a excepción del estudio de Purcell *et ál.*, (2017), las bases de datos empleadas en los estudios no son muy amplias. En este sentido, el número de sujetos es notablemente inferior al incluido en este estudio. Este hecho le aporta al presente trabajo una mayor relevancia, pudiendo obtener resultados más generalizables que los comentados hasta ahora.

Tabla 1.- Principales características de los estudios generales de EEG en sueño.

Estudio	Nº sujetos	Edad	Técnica	Principales resultados
Kurth et ál, 2013	8 niños sanos	Mismos sujetos con 2, 3 y 5 años	Coherencia espectral para las bandas δ , θ y σ en fases NREM y en REM	Aumentos de coherencia durante el sueño con la edad, tanto interhemisféricos como intrahemisféricos, para las tres bandas de frecuencia
Tarokh et ál, 2010	12 niños, 12 adolescentes y 10 controles	Por grupos: 9-10, 15-16 y 20-23	Coherencia espectral en SWS, N2 y REM en las bandas δ , θ , α y σ	Aumentos de coherencia intra e interhemisférica para todas las fases analizadas en todas las bandas en mayor o menor medida. En ningún caso se observa descenso con la edad
Olbrich et ál, 2017	8 niños sanos	Mismos sujetos con 2, 3 y 5 años	Detección de eventos oscilatorios mediante <i>wavelets</i> en δ , θ y σ	Aumento de la actividad oscilatoria durante el sueño con la edad en las bandas δ y σ
Purcell et ál, 2017	11630 sujetos	7-83 años	Amplia caracterización de la actividad <i>spindle</i>	Incrementos de <i>spindles</i> durante la niñez, con pico en la adolescencia y descendiendo después. Descenso en densidad <i>spindle</i> en pacientes de SAHS severo
Buckley et ál, 2015	87 autistas, 21 déficit de desarrollo y 20 controles	2-6 años	Análisis espectral de potencia y conectividad	Aumentos de conectividad en niños autistas, especialmente en SWS en la banda β . El análisis de potencia no reveló diferencias significativas
Lázár et ál, 2010	18 sujetos Asperger y 14 controles	7-25 años	Análisis de potencia absoluta y relativa y de coherencia	Descensos de potencia absoluta en α , σ , β y γ . Descenso de potencia relativa en σ y β , y aumento en δ . Descenso de coherencia intrahemisférico en δ , θ , α y σ
Manoach et ál, 2016	170 pacientes de esquizofrenia y 193 controles	25-40 años	<i>Review</i> acerca del descenso de <i>spindle</i> en esquizofrenia	La reducción de <i>spindles</i> en esquizofrenia es un endofenotipo que altera la consolidación de la memoria dependiente del sueño
Plante et ál, 2013	30 sujetos con trastorno depresivo y 30 controles	18-53 años	Diferencias topográficas y de sexo en <i>spindles</i>	Aumento de la densidad <i>spindle</i> y actividad <i>spindle</i> integrada en sujetos con trastorno depresivo, más marcado en mujeres

Tabla 2. Principales características de los estudios de EEG enfocados al SAHS en adultos.

Estudio	Nº sujetos	Edad	Técnica	Principales resultados
Morisson <i>et ál</i> , 1998	21 pacientes IAH ≥ 10 y 10 controles	35-56 años	Potencia absoluta en REM y despierto y ratio de potencias $(\delta+\theta)/(\alpha+\beta)$	Lentificación del EEG con el SAHS en la fase REM para las zonas frontal, central y parietal, con mayor actividad en δ
Jones <i>et ál</i> , 2014	9 pacientes ≥ 10 y 9 controles IAH < 5	35-65 años	Potencia absoluta en fases de NREM y en REM para 6 bandas de frecuencia	Reducción de potencia en la zona parietal para todas las bandas y fases de NREM con el SAHS. Sujetos con SAHS tienen mayor permanencia en la fase N1
Carvalho <i>et ál</i> , 2014	10 sujetos 15 < IAH < 29, 10 con 5 < IAH < 14 y 7 IAH < 5	18-53 años	Modulación de frecuencia de <i>spindles</i> lentos (11-13 Hz) y rápidos (13-16 Hz)	Descenso de <i>spindles</i> lentos que reducen la frecuencia interna en SAHS moderado comparado con los otros grupos en zonas frontal y parietal. Correlación negativa del descenso con el IAH en la región parietal
Yetkin & Aydogan, 2018	73 pacientes con IAH > 30	28-90 años	Densidad <i>spindles</i> en la fase N2	La aplicación de la CPAP incrementa considerablemente la densidad de los <i>spindles</i>
Saunamäki <i>et ál</i> , 2017	20 pacientes con IAH > 10 y 20 controles IAH < 5	34-65 años	Densidad y frecuencia <i>spindle</i> en la fase N2	Incremento en la densidad <i>spindles</i> al aplicar la CPAP en sujetos SAHS, aunque la frecuencia <i>spindles</i> no llega a normalizarse con el tratamiento
Swarnkar <i>et ál</i> , 2007	11 pacientes con IAH ≥ 10 y controles IAH < 5	25-62 años	Asincronía inter-hemisférica para evaluar sincronización al pasar de NREM a REM y en eventos de apnea e hipopnea	Reducción de sincronía neural al pasar de NREM a REM, especialmente en β . Reducción de sincronización también tras eventos de apnea/hipopnea o <i>arousals</i> .

Tabla 3.- Principales características de los estudios de EEG en sueño enfocados al SAHS pediátrico

Estudio	Nº sujetos	Edad	Técnica	Principales resultados
Liu et ál, 2016	53 IAH ≥ 5 , 66 roncadores y 30 controles	4-13 años	Índices de <i>arousals</i> en REM y NREM	Aumento del número de <i>arousals</i> en NREM. Incremento de <i>arousals</i> totales y respiratorios en el grupo SAHS frente a los otros dos.
Yang et ál, 2012	20 IAH ≥ 5	7-12 años	Potencia espectral absoluta en REM y NREM	Caída de la potencia absoluta en δ y θ tras eventos de apnea asociados con <i>arousals</i>
Bandla & Gozal, 2000	8 IAH ≥ 5	2-8 años	Potencia espectral media en REM	Descenso de potencia en δ y θ durante eventos de apnea y aumento pre y post-evento. Al analizar clústers de eventos, las diferencias desaparecen a partir del segundo evento
Yang et ál, 2010	50 roncadores y 30 controles, ambos con IAH < 1, 20 $1 \leq \text{AHI} < 5$, y 20 IAH ≥ 5	9-10 años	Potencia relativa de todo el registro, por hora de sueño y por fases (NREM, REM y despierto)	Menor duración del sueño en niños con SAHS, aunque sin reducirse la calidad del sueño. Ausencia de diferencias en la potencia relativa para todas las fases y condiciones analizadas.
Chervin et ál, 2004	5 IAH > 1 y 5 IAH < 1	6-10 años	Cambios de potencia relativa relacionados con ciclos respiratorios	Menor potencia durante la inspiración y mayor durante la espiración en δ , θ , y α . Tras la operación de adenotonsilectomía se normalizan los cambios de potencia en el EEG

CAPITULO 5. SUJETOS Y SEÑALES

5.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	38
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES EEG.....	38
5.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS	40

5.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

En este TFM se ha realizado un análisis de la actividad EEG de sujetos procedentes de PSGs proporcionadas por la unidad del sueño para niños del *Comer Children's Hospital* de la Universidad de Chicago. La población inicial era de 309 sujetos, pero tras el procesado se descartaron 15 por ruido excesivo en los registros, repeticiones de información en los canales o por no cumplir los requisitos mínimos de duración. Los sujetos fueron reclutados en distintos centros de educación primaria de Estados Unidos y, por lo tanto, no había sospecha previa de SAHS. En todos los casos se obtuvo el consentimiento para la realización del estudio bajo la aprobación del Comité Ético de la Universidad de Chicago. La Tabla 4 recoge un resumen de los datos sociodemográficos para la población total, junto con la información relativa a cada uno de los grupos. En dicha tabla se incluye el número de sujetos de cada grupo, la edad, el IAH, el índice de masa corporal (*Body Mass Index*, BMI) y el número de niños y niñas de cada grupo. Para la división de los grupos, el criterio en base al IAH fue el siguiente:

- **No SAHS:** sujetos con $IAH < 1$ e/h.
- **SAHS leve:** sujetos con $1 \leq IAH < 5$ e/h.
- **SAHS moderado-severo:** sujetos con $IAH \geq 5$ e/h.

Aunque el grupo con $IAH \geq 5$ e/h se define como moderado-severo, por simplicidad se le denominará grupo **SAHS severo** a lo largo del resto del documento.

Para la PSG nocturna, la monitorización del sueño de los niños se llevó a cabo con el sistema polisomnográfico digital *PolySmith* (*Nikon Kohden America Inc., CA, USA*). Se siguieron los criterios definidos por la AASM para cuantificar el sueño y los eventos cardiorrespiratorios y así extraer el IAH (Berry *et ál.*, 2012). Se definió un evento de apnea como el cese de flujo aéreo durante al menos dos ciclos respiratorios, pudiendo ser apnea obstructiva (presencia de esfuerzo torácico-abdominal) o apnea central (sin presencia de esfuerzo). Las hipopneas se definieron como descensos de al menos 30% de la amplitud de flujo aéreo durante dos ciclos o más, con mantenimiento del esfuerzo respiratorio, asociados con una desaturación del 3% de SpO_2 o inferior y/o presencia de *arousal* (Berry *et ál.*, 2012).

La Tabla 4 muestra como la población de sujetos que padecen SAHS severo es considerablemente inferior a la de los otros dos grupos. No se han encontrado diferencias significativas en la edad, el sexo y el BMI entre ninguno de los grupos.

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES EEG

Las señales de EEG que han sido analizadas en el estudio fueron registradas durante una PSG nocturna, recogiendo la actividad cerebral durante el sueño en un total de 8 canales (C3, C4, O1, O2, T3, T4, F3 y F4) ubicados según el sistema internacional 10-20. En la Figura 8 se puede apreciar la colocación de los electrodos. Todos los registros se llevaron a cabo empleando referencia monopolar a las mastoides.

Tabla 4.- Datos demográficos y clínicos de la población del estudio. Los valores de edad, BMI y sexo se muestran como: media (desviación estándar). M/F: Masculino/Femenino.

GRUPO DE SEVERIDAD	POBLACIÓN TOTAL	No SAHS	SAHS leve	SAHS severo
# SUJETOS	294	176	98	20
EDAD (años)	6.598 ± 0.75	6.6 ± 0.75	6.56 ± 0.747	6.6 ± 0.82
SEXO (M/F)	169/125	104/72	55/43	10/10
BMI (Kg/m ²)	17.87 ± 3.86	17.1 ± 2.97	18.46 ± 4.82	19.48 ± 5.27
IAH (e/h)	1.76 ± 4.33	0.39 ± 0.28	1.81 ± 0.83	13.61 ± 10.92

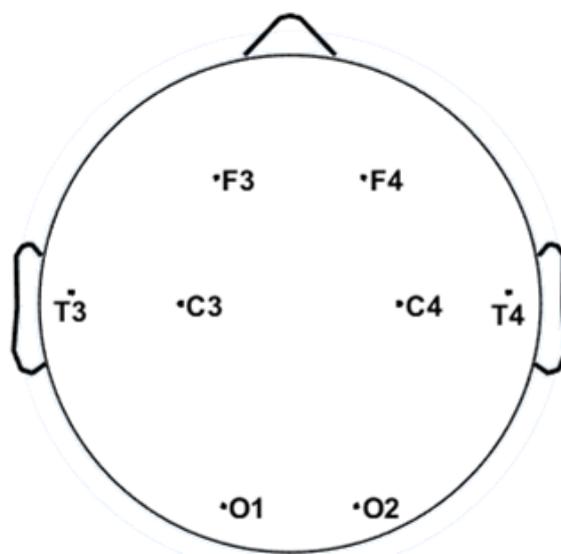


Figura 8.- Posicionamiento de los electrodos empleados en el registro, según las recomendaciones del sistema internacional 10-20.

El registro se llevó a cabo en una unidad de sueño de manera vigilada mientras los niños dormían entre las 22:00 y las 08:00 horas del día siguiente. Para el registro de las señales EEG se observó que, mientras algunos sujetos habían sido registrados empleándose una frecuencia de muestreo de 250 Hz, en otros fue de 500Hz. En vista de las distintas frecuencias de muestreo, el primer paso del pre-procesado fue realizar un remuestreo a 200 Hz para homogeneizar todos los registros, que es la frecuencia de muestreo mínima requerida por la AASM (Iber *et ál.*, 2007). Mediante el empleo de un montaje referencial se incluye información redundante en el conjunto de datos (van Mierlo *et ál.*, 2014). Por ello, se llevó a cabo un re-referenciado promedio de todos los canales, para eliminar la influencia de la referencia.

Siguiendo con el pre-procesado, se empleó el paquete de diseño y análisis de filtros (*Filter Design & Analysis Tool*) de MatLab[®] para diseñar un filtro con respuesta finita al impulso (*Finite Impulse Response, FIR*) paso-banda con ventana de Hamming, con frecuencias de corte 0.5-98 Hz. Las señales procedentes de la Universidad de Chicago presentan una interferencia de la red eléctrica en torno a 60 Hz. Por ello, a

mayores, se llevó a cabo el diseño y aplicación de un filtro de ranura FIR con frecuencia de corte en torno a 60 Hz (59.8-60.2). El análisis de frecuencia se realizó empleando seis bandas principalmente, las cuales se corresponden con las bandas que se muestran en la Figura 9.

El carácter no-estacionario del EEG es inconsistente con muchos de los métodos de procesado de señal que asumen estacionariedad. Por ello, es muy frecuente la segmentación de la señal en el dominio del tiempo en trozos en los que se pueda asumir estacionariedad (Motamedi-Fakhr *et ál.*, 2014). Con este fin, las señales del estudio fueron segmentadas en épocas de 30 s, equivalentes a 6000 muestras.

5.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS

Los registros de EEG durante el sueño se ven distorsionados por varios tipos de artefactos. Estos artefactos son ruido no deseado, que pueden estar causados por eventos fisiológicos o no y que no están relacionados con la actividad cerebral de interés (Sanei & Chambers, 2013). Para evitar sesgos a la hora de interpretar los resultados es necesario minimizar su presencia (Motamedi-Fakhr *et ál.*, 2014). Los registros de EEG durante el sueño se recogen de forma conjunta con otras señales fisiológicas, las cuales pueden interferir en la actividad cerebral registrada. Entre los artefactos fisiológicos que se pueden encontrar son muy frecuentes los artefactos oculares, musculares, la interferencia del ECG o movimientos de la cabeza o el cuerpo (Motamedi-Fakhr *et ál.*, 2014).

Inicialmente, la base de datos contaba con 309 sujetos. Dos de ellos fueron descartados antes del pre-procesado al estar corruptos los archivos que contenían el registro en el formato de datos europeo (*European Data Format*, EDF). Una vez extraídos los registros de los archivos EDF, se llevó a cabo una inspección visual de las señales para detectar posibles artefactos que estuviesen presentes, con el fin de diseñar un protocolo de rechazo de artefactos que se ajustase adecuadamente a los datos. En esta inspección visual se detectó que algunos sujetos presentaban la misma información

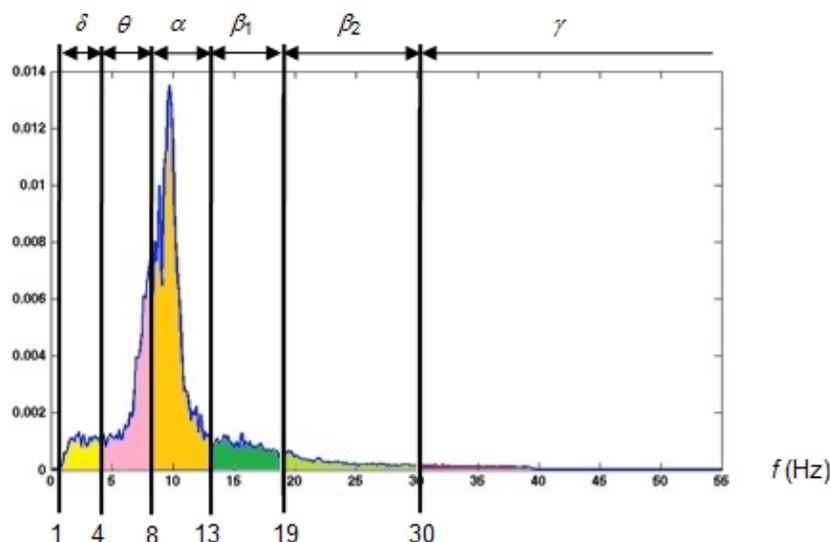


Figura 9.- Bandas de frecuencia empleadas en el estudio del EEG.

en todos sus canales; es decir, el sujeto se encontraba repetido en la base de datos, con dos identificadores distintos. Por este motivo, se descartaron otros tres sujetos del estudio. La inspección visual también permitió descartar cinco sujetos a mayores sin necesidad de aplicar el protocolo de rechazo de artefactos, dada la presencia excesiva de ruido a lo largo de estos registros. Una vez analizados los tipos de artefactos que se encontraban presentes en la base de datos, se procedió al diseño del protocolo, y se aplicó a cada época de 30 s de los registros. El protocolo diseñado sigue un patrón similar al empleado por Bachiller *et ál.* (2014). Se basa en la aplicación de un doble umbral adaptativo, que permite descartar los segmentos de EEG con una amplitud mayor que un umbral local superior (especificado en función de la desviación estándar de la señal), así como aquellos segmentos en los que la media en valor absoluto de la señal fuera menor que un umbral de amplitud mínimo. El hecho de haber incorporado un umbral mínimo para la eliminación de artefactos se debe a que, durante la inspección visual, se observó que era muy frecuente en los registros encontrar tramos de desconexión de la máquina, de modo que la amplitud de la señal caía considerablemente, alcanzando valores muy próximos a 0. Se realizaron varias pruebas para la búsqueda de los valores óptimos para los umbrales y, finalmente, se eliminaron aquellas épocas en las que al menos 20 muestras (para descartar *outliers*) excedían un umbral fijado en ± 6.5 veces la desviación estándar de la señal, así como las épocas cuya media en valor absoluto era inferior a $0.2 \mu\text{V}$. Ambos valores umbrales fueron fijados de forma empírica. La Figura 10 muestra un ejemplo de un registro antes y después de aplicar el rechazo de artefactos, mostrándose en rojo aquellas épocas de 30 s que se han descartado para los 8 canales.

Se ha detectado durante la inspección visual que los tramos inicial y final del registro a menudo no pertenecían a fases del sueño (debido a la latencia en el inicio del sueño, así como a situaciones en las que el sujeto se ha despertado antes de poner fin al registro). Por ello, se eliminó el tramo inicial y final de cada registro. Se disponía de la información relativa a la latencia en el inicio del sueño, con lo que se ha eliminado de forma adaptativa a cada sujeto el tramo inicial perteneciente al inicio del sueño. Para el tramo final, tras la inspección visual se ha decidido descartar los últimos 15 min de cada registro. Por último, para asegurar que todos los registros incluidos en el estudio tuviesen suficientes datos para una correcta evaluación, solamente se consideraron registros con una duración de 3 horas o superior (Gutierrez-Tobal, 2015). Por tanto, Se descartaron aquellos sujetos que, tras aplicar el rechazo de artefactos, tenían un número total de épocas inferior a 360. Por este motivo, se descartaron cinco de los sujetos, quedando los 294 sujetos restantes considerados como válidos.

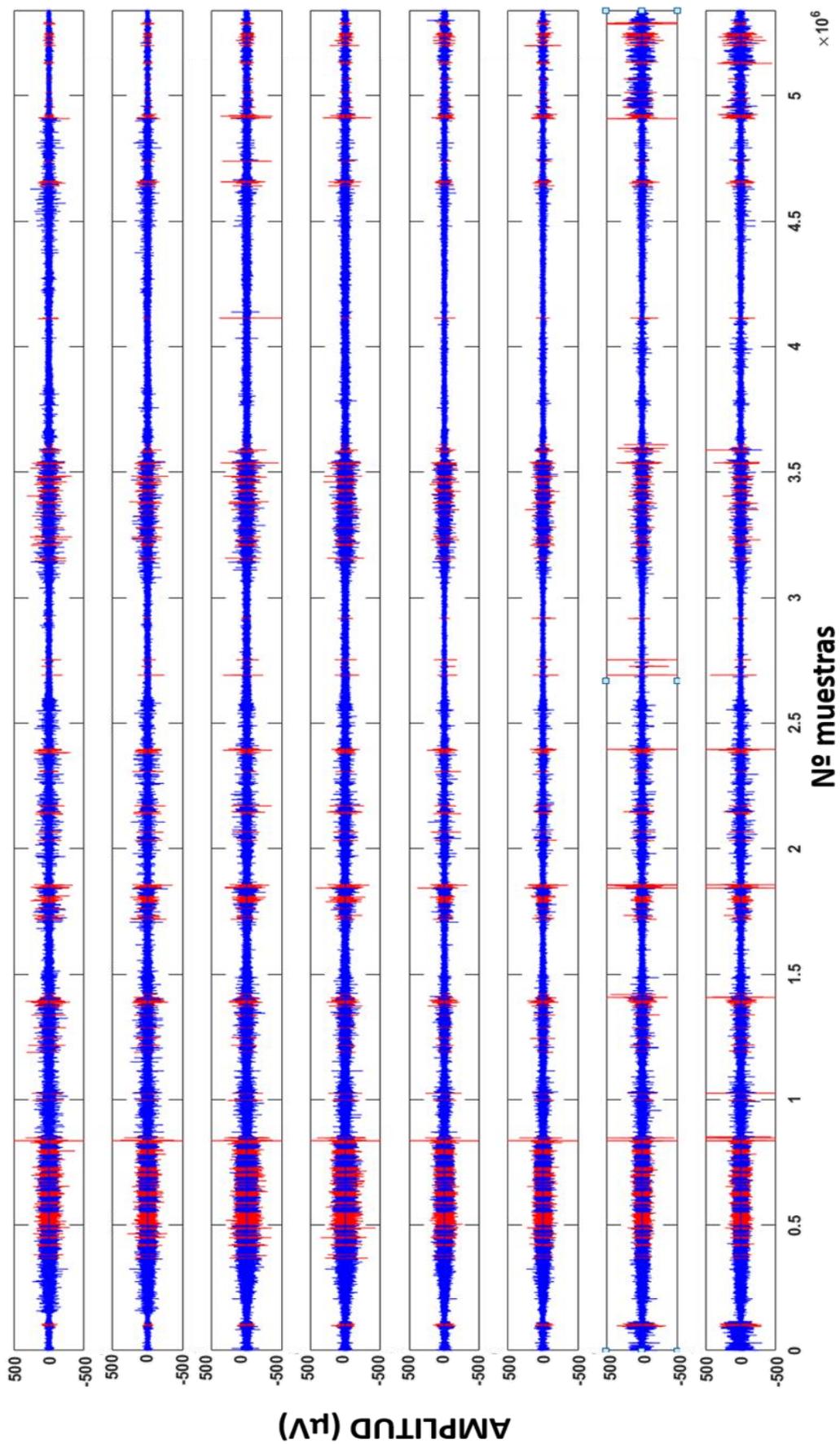


Figura 10.- Ejemplo de épocas de 30 s descartadas (en rojo) tras aplicar el protocolo de rechazo de artefactos.

CAPITULO 6. MÉTODOS

6.1. INTRODUCCIÓN	44
6.2. CÁLCULO DE LA PSD	44
6.3. PARÁMETROS ESPECTRALES	45
6.3.1. POTENCIA RELATIVA	45
6.3.2. FRECUENCIA MEDIANA	45
6.3.3. ENTROPÍA ESPECTRAL	46
6.3.4. FRECUENCIA LIMITE AL 95%	46
6.3.5. DISTANCIA DE WOOTTERS	47
6.4. MEDIDA DE CONECTIVIDAD	47
6.4.1. MAGNITUD AL CUADRADO DE LA COHERENCIA	48
6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
6.5.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS PSDs	49
6.5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS ESPECTRALES	49
6.5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MEDIDA DE CONECTIVIDAD	50

6.1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de este capítulo se detallan cada uno de los procesos realizados para llevar a cabo el análisis espectral, tanto a nivel de sensor, como a nivel de conectividad entre sensores. Se explica en primer lugar como se ha calculado la densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density*, PSD). Posteriormente, se detallan cada uno de los parámetros espectrales calculados en el estudio, así como la medida de conectividad funcional utilizada. Finalmente, se comentan los métodos estadísticos empleados para analizar las diferencias entre los distintos grupos de severidad para los diversos parámetros.

6.2. CÁLCULO DE LA PSD

El primer paso llevado a cabo para caracterizar la actividad cerebral durante el sueño es el análisis del contenido en frecuencia del EEG. Para describir las propiedades del espectro de potencia se ha estimado la PSD de las señales. La PSD representa la distribución de la potencia de una señal en el dominio de la frecuencia. Uno de los problemas presentes en la señal de EEG es la ausencia de estacionariedad, de modo que sus características cambian con el tiempo (Blanco *et ál.*, 1995). Es por ello que se ha segmentado la señal de EEG en épocas de 30 s, calculándose la PSD para cada una de estas épocas y promediándolas, así como para cada uno de los canales registrados. Para calcular la PSD, en el presente TFM se ha empleado el método de Blackman Tukey, que se basa en el cálculo de la transformada de Fourier de la función de autocorrelación, y se define como (Blackman & Tukey, 1958):

$$S_{xx}(f) = \sum_{-N}^N w[k] r_{xx}[k] e^{-i(2\pi f)k}, \quad (1)$$

donde $w[k]$ es la ventana empleada para el cálculo, de longitud N , y $r_{xx}[k]$ es la función de autocorrelación. Para el cálculo de la PSD se ha utilizado una ventana rectangular de longitud 6000 muestras sin solapamiento. Se ha calculado entonces la PSD para cada una de las épocas, se ha seleccionado el contenido espectral entre 0.5 y 70 Hz y se ha normalizado la PSD de cada época (PSD_n^i) de la siguiente manera:

$$PSD_n^i(f) = \frac{PSD^i(f)}{\sum_{f=0.5 \text{ Hz}}^{f=70 \text{ Hz}} PSD^i(f)}, \quad (2)$$

donde i es la época i -ésima para un sujeto. Finalmente, se han promediado las PSDs normalizadas de todas las épocas, obteniéndose así una PSD única por cada sujeto, para cada uno de los canales considerados en el estudio. La resolución espectral de la PSD en el estudio es de 0.0167 Hz.

6.3. PARÁMETROS ESPECTRALES

A partir de la PSD normalizada de cada uno de los sujetos, se ha llevado a cabo en primer lugar un análisis espectral a nivel de sensor, mediante el cálculo de 5 medidas: la potencia relativa (*Relative Power, RP*), la frecuencia mediana (*Median Frequency, MF*), la entropía espectral (*Spectral Entropy, SE*), la frecuencia límite al 95% (*Spectral Edge Frequency, SEF*) y la distancia de Wootters (*Wotters Distance, WD*). Para llevar a cabo el cálculo de estos parámetros, en el presente TFM se han empleado distintos *scripts* contenidos en el *toolbox* de MatLab® desarrollado por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid. A continuación, se muestra una breve descripción de cada una de estas medidas.

6.3.1. POTENCIA RELATIVA

La potencia relativa es un parámetro espectral que aporta información sobre la distribución de la potencia de la señal de EEG en las diferentes bandas de frecuencia (Poza, *et ál.*, 2008). Esta medida nos informa de la fracción de potencia que hay en cada banda de interés. Como se ha visto en el apartado de la revisión del estado de la técnica, esta medida se ha empleado con frecuencia para caracterizar el EEG en diversas patologías (Buckley *et ál.*, 2015; Jones *et ál.*, 2014; Lázár *et ál.*, 2010; Poza, Hornero, Abásolo, *et ál.*, 2008; Yang *et ál.*, 2012). Se ha calculado entonces la *RP* para cada una de las bandas analizadas en el estudio como:

$$RP(banda) = \frac{\sum_{f=f_{inicial}}^{f=f_{final}} PSD_n(f)}{\sum_{f=0.5\text{ Hz}}^{f=70\text{ Hz}} PSD_n(f)}, \quad (7)$$

donde $f_{inicial}$ y f_{final} se corresponden con las frecuencias inicial y final de las bandas analizadas en el estudio, las cuales se mostraron en la Figura 9. De forma adicional, este parámetro también se ha calculado en las bandas 0.5-2 Hz y 2-2.7 Hz. El motivo del empleo de estas dos bandas se justificará en el siguiente capítulo, dentro del apartado de análisis de las densidades espectrales de potencia.

6.3.2. FRECUENCIA MEDIANA

La *MF* es uno de los parámetros que más se ha empleado para medir los cambios producidos por diferentes trastornos en la actividad EEG y MEG (Hornero *et ál.*, 2008; Poza *et ál.*, 2007; Tonner & Bein, 2006). Es una medida muy simple que resume la distribución del contenido espectral completo de la PSD. Para calcular este parámetro, una vez que se ha estimado la PSD normalizada y promediada, la frecuencia mediana se define como la frecuencia a la que se encuentra el 50% de la potencia de la PSD. Si se tiene en cuenta que, para este estudio, la PSD se ha normalizado entre 0.5 y 70 Hz, se estima la frecuencia mediana como (Poza *et ál.*, 2007):

$$0.5 * \left[\sum_{f=0.5 \text{ Hz}}^{f=70 \text{ Hz}} PSD_n(f) \right] = \sum_{f=0.5 \text{ Hz}}^{MF} PSD_n(f). \quad (3)$$

6.3.3. ENTROPÍA ESPECTRAL

La SE es una medida empleada para cuantificar la distribución del espectro de potencia, midiendo la uniformidad de dicho espectro (Sleigh *et ál.*, 2004). Powell y Percival (1979) introdujeron el término en el ámbito de procesado de señal mediante una variación en la definición original de Shannon (1948), pudiendo denominarse también entropía espectral de Shannon. Esta medida se emplea para caracterizar el desorden del espectro, de forma que un espectro de potencia plano con un contenido espectral uniforme presenta valores de SE elevados. Del mismo modo, un espectro de potencia estrecho con pocas componentes frecuenciales tendrá valores de SE bajos (Inouye *et ál.*, 1991). Esta medida se ha aplicado en una gran variedad de estudios para la caracterización de señales cerebrales (Hornero *et ál.*, 2008; Inouye *et ál.*, 1991; Poza *et ál.*, 2007; Sleigh *et ál.*, 2004). La entropía espectral se calcula sobre la PSD normalizada como (Hornero *et ál.*, 2008):

$$SE = \frac{-1}{\log(M)} \sum_{f=0.5 \text{ Hz}}^{f=70 \text{ Hz}} PSD_n(f) \log[PSD_n(f)], \quad (4)$$

donde M es el número de componentes frecuenciales y la división por $\log(M)$ normaliza la SE entre 0 y 1. Valores próximos a 0 indican señales muy regulares, y conforme se incrementa el valor de SE se refleja un aumento en la irregularidad (Sleigh *et ál.*, 2004). Además de calcularse en todo el espectro, este parámetro también se ha calculado en las bandas 0.5-2 Hz y 2-2.7 Hz. El motivo de emplear estas dos bandas de frecuencia a mayores se justificará en el siguiente capítulo, dentro del apartado de análisis de las densidades espectrales de potencia.

6.3.4. FRECUENCIA LIMITE AL 95%

La SEF al 95% se calcula de una forma similar a la MF , como la frecuencia a la cual se encuentra el 95% de la potencia de la señal (Poza *et ál.*, 2007). Aunque hay estudios que analizan la SEF al 90%, Hudson *et ál.* (2015) sugirió el uso del 95% como una medida más estable y fiable del ancho de banda de la señal (Tonner & Bein, 2006). Al igual que el resto de parámetros expuestos, esta medida también se ha utilizado en una gran variedad de estudios para analizar la actividad EEG y MEG (Hudson *et ál.*, 2015; Poza *et ál.*, 2007; Tonner & Bein, 2006). De manera análoga al cálculo de la MF , se calcula la SEF al 95% como:

$$0.95 * \left[\sum_{f=0.5 \text{ Hz}}^{f=70 \text{ Hz}} PSD_n(f) \right] = \sum_{f=0.5 \text{ Hz}}^{SEF} PSD_n(f). \quad (5)$$

6.3.5. DISTANCIA DE WOOTTERS

El concepto de distancia entre dos distribuciones de probabilidad fue desarrollado inicialmente por Mahalanobis (1936) y se utiliza con frecuencia entre modelos estadísticos en aplicaciones de procesado de señal, tales como la detección, clasificación, reconocimiento de patrones o codificación (Basseville, 1989; Khadmaoui *et ál.*, 2016). Una de las distancias más utilizadas es la distancia euclídea, que evalúa la diferencia entre los contenidos espectrales de dos señales. Sin embargo, esta medida fue criticada por Wootters (1981), debido al hecho que en el uso de la distancia euclídea se ignora la naturaleza estocástica de las distribuciones de probabilidad (Rosso *et ál.*, 2006). Para solucionarlo, el propio Wootters (1981) empleó criterios de discriminación entre dos estados cuánticos para definir el concepto de distancia estadística entre dos distribuciones de probabilidad (Wootters, 1981). Según el razonamiento seguido por Wootters, se parte del supuesto de que “para un número de muestras dado, dos estados cuánticos, pertenecientes a un mismo sistema cuántico, son indistinguibles si la diferencia de probabilidad en cada muestra es menor al valor de la fluctuación típica” (Wootters, 1981). En base al concepto de indistinguible, se puede definir una medida de distancia entre estados cuánticos y equivalentemente entre distribuciones de probabilidad.

En el presente estudio, se ha calculado la *WD* normalizada entre la distribución de la PSD normalizada promedio y una distribución uniforme (la cual representa la distribución de equilibrio) de la siguiente forma (Bachiller *et ál.*, 2011):

$$WD = \frac{\cos^{-1}\{\sum_{j=1}^M \sqrt{PSD_n(f)} \cdot \sqrt{1/M}\}}{\cos^{-1}(\sqrt{1/M})}. \quad (6)$$

En (6) se ha normalizado la *WD* por el término $\cos^{-1}(\sqrt{1/M})$, que equivale a la distancia entre la distribución uniforme y la distribución impulso. Este término se incluye para que la *WD* tome valores en el rango [0-1], de modo que valores de 1 indicarían mayor distancia a la distribución uniforme, y valores cercanos a 0 indicarían ausencia de desequilibrio.

6.4. MEDIDA DE CONECTIVIDAD

Se ha considerado interesante ampliar el análisis del estudio mediante el empleo de una medida de conectividad funcional. El concepto de conectividad funcional fue introducido por Friston (1994), que clasificó la conectividad cerebral en las categorías de conectividad anatómica, conectividad funcional y conectividad efectiva. La conectividad funcional hace referencia a la correlación temporal entre la actividad de diferentes grupos neuronales (en términos de dependencia estadística) (Friston, 1994). La medida elegida para caracterizar la conectividad funcional en el presente TFM fue la magnitud al cuadrado de la coherencia (*Magnitude Squared Coherence, MSCOH*), que, al igual que los parámetros espectrales, se ha calculado empleando el *toolbox* de

MatLab® desarrollado por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid. A continuación, se describe esta medida.

6.4.1. MAGNITUD AL CUADRADO DE LA COHERENCIA

La *MSCOH* es un parámetro de conectividad funcional en el dominio de la frecuencia que permite cuantificar la relación entre dos señales. Esta medida es función de la frecuencia, y es sensible tanto a cambios en potencia como en fase. Su valor oscila entre 0 y 1, siendo un valor de 1 la máxima interdependencia lineal posible, y 0 la ausencia de acoplamiento (Sakkalis, 2011). Se define la función de coherencia compleja entre dos señales como la densidad espectral cruzada normalizada de la siguiente manera (Carter *et ál.*, 1973):

$$\gamma_{xy}(f) = \frac{S_{xy}(f)}{\sqrt{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}}, \quad (8)$$

donde $s_{xy}(f)$ es la densidad espectral cruzada a la frecuencia f entre los procesos $x(t)$ e $y(t)$, los cuales son procesos estacionarios aleatorios y de media cero, y $\varphi_{xx}(f)$ y $\varphi_{yy}(f)$ son las densidades espectrales cruzadas de dichos procesos (Carter *et ál.*, 1973).

Se define entonces la *MSCOH* de $x(t)$ e $y(t)$ según la siguiente ecuación (Sakkalis, 2011):

$$MSCOH_{xy} = \left| \gamma_{xy}^2(f) \right|^2 = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}. \quad (8)$$

La *MSCOH* es una medida de uso muy extendido en el análisis de la conectividad funcional en el EEG, pudiéndose encontrar en un gran número de estudios a lo largo de la literatura para caracterizar patologías como la esquizofrenia (Kam *et ál.*, 2013), el autismo (Léveillé *et ál.*, 2010; Murias *et ál.*, 2007) o el síndrome de Asperger (Lázár *et ál.*, 2010), entre otras. También se ha empleado, como se vio en el apartado de revisión del estado de la técnica, en estudios del sueño en sujetos sanos para caracterizar la evolución de la conectividad cerebral a edades tempranas (Kurth *et ál.*, 2013; Tarokh *et ál.*, 2010).

El análisis a nivel de conectividad se ha realizado tanto para las bandas de frecuencia clásicas (ver Figura 9), como para las bandas 0.5-2 Hz y 2-2.7 Hz, cuyo empleo se justificará en el siguiente capítulo. También se ha incluido la banda σ (11-16 Hz), dado que es la banda en la que se encuentran los *spindles* y así se pueden comparar los resultados obtenidos con estudios previos que analizan esta banda, como se vio en el capítulo 4.

6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez obtenidas las medidas expuestas a lo largo de este capítulo, se procedió al análisis estadístico de las mismas para ver cuáles podían ser de mayor utilidad para diferenciar entre los distintos grupos de severidad.

En primer lugar, se llevó a cabo el análisis estadístico entre las PSDs de los distintos grupos de severidad, frecuencia a frecuencia. Posteriormente, se aplicó un análisis estadístico a cada uno de los parámetros espectrales y, finalmente, se aplicó un análisis estadístico similar a la medida de conectividad funcional. A continuación, se detallan los análisis estadísticos aplicados a lo largo de la realización del TFM.

6.5.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS PSDs

Como primera aproximación, se llevó a cabo un análisis entre las PSDs de los grupos de severidad establecidos. Con este fin, se calculó una PSD para cada uno de los grupos, promediando por canales y por sujetos, de modo que se obtuvo una PSD representativa de cada nivel de SAHS. El objetivo de este análisis es la búsqueda de rangos de frecuencias (a mayores de los clásicos ya comentados) en los que se puedan apreciar diferencias significativas entre los tres grupos.

Para establecer las diferencias, se empleó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, realizando un análisis frecuencia a frecuencia entre los tres grupos para determinar diferencias significativas entre la potencia a cada frecuencia. El test de Kruskal-Wallis no asume normalidad en los datos, si bien se asume que los datos vienen de distribuciones similares (Kruskal & Wallis, 1952). Los p -valores obtenidos se corrigieron empleando el método de Bonferroni, multiplicando el valor obtenido por 3 (dado que hay 3 grupos que se comparan).

Tanto para este nivel de análisis como para el resto de tests estadísticos empleados en el estudio, el límite de significación se fijó en $\alpha = 0.05$.

6.5.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS ESPECTRALES

Para obtener un resumen visual de las distribuciones de los parámetros espectrales, se dibujaron en primer lugar las distribuciones de los datos en forma de histograma mediante *violin plots* (Hintze & Nelson, 1998). Se han representado los *violin plots* promedio de todos los canales en cada uno de los grupos para los parámetros espectrales incluidos en el estudio. Una vez observadas las distribuciones presentes en cada uno de los grupos, se llevó a cabo un test estadístico para tratar de ver si las diferencias apreciadas a simple vista eran realmente significativas.

Antes de elegir un test estadístico, se realizó un análisis para ver si la influencia de la edad de los sujetos podía alterar los resultados. Como se mostrará en el capítulo siguiente, se observó que la edad podría ser un factor de influencia independiente de la

enfermedad del SAHS. Por tanto, se decidió emplear un test ANCOVA (*Analysis of COVariance*) con la intención de eliminar la influencia de la edad de los resultados. El test ANCOVA es un test paramétrico muy utilizado para comprobar si una variable presenta diferencias significativas al medirse en conjuntos de poblaciones distintos, igual que ocurre en un test ANOVA (*Analysis Of Variance*), pero permitiendo corregir el efecto de una covariable que haya podido alterar los resultados (De Ramón & Fernández, 2003). Para poder aplicar estos tipos de tests deben cumplirse las siguientes condiciones (Jobson, 1991):

- Los grupos de población aleatoriamente seleccionados deben ser independientes.
- La distribución de la variable a analizar debe seguir una distribución normal para cada uno de los grupos.
- Se debe cumplir la condición de homocedasticidad entre los grupos, es decir, que todas las distribuciones tengan la misma varianza.

Para comprobar si se cumplen estas condiciones, se han aplicado dos tests estadísticos implementados en MatLab[®]. El test de Lilliefors permite comprobar la condición de normalidad en las distribuciones (Lilliefors, 1967). Mediante el test de Bartlett se comprueba si las distribuciones de los grupos son homocedásticas (Bartlett, 1937). Se han hecho los tests para las distribuciones de los datos, obteniéndose que un 48.75% seguían una distribución normal, y un 51% de las comparaciones entre varianzas mostraban que éstas eran homocedásticas. Estos resultados son demasiado bajos como para poder aplicar los tests, por lo que se optó por realizar una transformación logarítmica de los datos para ver si se ajustan mejor a los requisitos específicos (Poza *et ál*, 2008). Al aplicar la transformación, el número de tramas que cumplen las condiciones de normalidad y homocedasticidad se incrementó hasta un 79.6% y un 77.5% respectivamente, considerándose un número suficiente para aplicar los tests paramétricos.

Dado el elevado número de comparaciones se ha aplicado la corrección *False Discovery Rate* (FDR) sobre los *p*-valores (Benjamini & Hochberg, 1995).

6.5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MEDIDA DE CONECTIVIDAD

En base a los resultados obtenidos en el análisis espectral básico, se ha llevado a cabo el mismo análisis para la *MSCOH* empleando los tests ANCOVA y corrigiendo el efecto de la edad. De este modo todos los análisis estadísticos para los parámetros del estudio emplean el mismo procedimiento, haciendo que la comparación entre los resultados sea más adecuada. Se han comparado dos a dos los grupos de severidad aplicando una transformación logarítmica a los valores de conectividad obtenidos para cada grupo en las nueve bandas de frecuencia analizadas. También se ha aplicado en este caso la corrección FDR sobre los *p*-valores obtenidos (Benjamini & Hochberg, 1995).

CAPITULO 7. RESULTADOS

7.1. INTRODUCCIÓN	52
7.2. ANÁLISIS DE LAS PSDs	52
7.3. INFLUENCIA DE LA EDAD	54
7.4. ANÁLISIS ESPECTRAL A NIVEL DE SENSOR	55
7.4.1. POTENCIA RELATIVA	55
7.4.2. FRECUENCIA MEDIANA	64
7.4.3. ENTROPÍA ESPECTRAL	64
7.4.4. FRECUENCIA LÍMITE AL 95%	67
7.4.5. DISTANCIA DE WOOTTERS	71
7.5. ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD	71

7.1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de este capítulo se comentan los resultados obtenidos para los distintos parámetros descritos en el capítulo anterior. En primer lugar, se detallan los resultados del análisis de las PSDs, mostrando primero la comparación entre las PSDs promedio de los 3 grupos y, posteriormente, los resultados estadísticos. Después, se muestra la influencia de la edad sobre los parámetros calculados. A continuación, se exponen los resultados obtenidos para cada uno de los 5 parámetros espectrales analizados en el estudio. Se representan los resultados promedio de cada grupo y la distribución en forma de histograma mediante los *violin plots* promedio, y se detallan posteriormente los resultados de los test estadísticos para cada parámetro. Finalmente, se muestran de manera conjunta los resultados de conectividad promedio para cada uno de los grupos junto con los resultados del análisis estadístico entre grupos.

7.2. ANÁLISIS DE LAS PSDs

Antes de visualizar los resultados de las PSDs, se ha procedido al cálculo de las PSDs promedio para los tres grupos de severidad. Con este fin, se ha promediado la PSD para cada una de las épocas en cada uno de los canales de los sujetos, y posteriormente se ha normalizado. Una vez obtenidas las PSDs normalizadas promedio de cada canal para cada sujeto, se ha realizado un promedio de todos los canales, obteniendo una PSD normalizada única para cada sujeto. A continuación, se ha promediado las PSDs normalizadas de los sujetos pertenecientes a cada grupo de severidad, obteniéndose de esta forma 3 PSDs representativas, una para cada nivel de SAHS.

En la Figura 11 se muestra los resultados de la representación conjunta para las PSDs promedio de los tres grupos en el rango 0-70 Hz. Se puede observar cómo la mayor parte de la actividad del EEG se concentra a bajas frecuencias (en torno al rango de la banda δ). En la Figura 12 se muestran los mismos resultados ampliados en el rango 0-10 Hz. En esta imagen se aprecian mejor las diferencias entre las PSDs de los tres grupos, observándose que la potencia en torno a 1 Hz es sensiblemente inferior para los sujetos no SAHS y que aumenta conforme se incrementa el IAH. En la Figura 13 se ha reducido el rango de visualización a las frecuencias entre 8 y 22 Hz. En esta imagen se pueden apreciar picos de actividad en varias frecuencias puntuales. Se ha calculado también la representación realizando el promedio en base a la mediana. Se puede observar que esos picos de actividad desaparecen, lo cual indica que se deben a la presencia de *outliers* en la población. También en esta figura apreciamos cómo entre 9 y 13 Hz aproximadamente la PSD de los sujetos no SAHS pasa a tomar valores por encima de los sujetos con SAHS, encontrándose estas frecuencias dentro del rango *spindle*.

Tras observar las representaciones de las PSDs promedio de cada grupo, se ha llevado a cabo un test estadístico para calcular los p -valores entre las PSDs de los tres grupos, analizando la distribución de potencia frecuencia a frecuencia. La Figura 14

muestra los resultados del test estadístico de Kruskal-Wallis. Se puede apreciar que en ningún momento los resultados estadísticos han sido inferiores a 0.01, si bien en el rango de 2 a 2.7 Hz aparecen algunas diferencias significativas por debajo del umbral de 0.05.

En base a los resultados obtenidos en el análisis de las PSDs se ha decidido incluir dos sub-bandas de frecuencia a mayores en el estudio, la banda de 0.5-2Hz y la banda de 2-2.7 Hz. Para la primera, dadas las diferencias cualitativas observadas entre las PSDs, se propone emplear la *SE*, que evalúa la uniformidad del espectro. Para la de 2-2.7 Hz, al haber diferencias cuantitativas estadísticamente significativas en los valores de densidad espectral de potencia, se propone utilizar la *RP*. No obstante, para poder comparar resultados, se han incluido estas dos sub-bandas en el cálculo, tanto de la *SE* como de la *RP*. También se han incluido estas bandas a nivel de conectividad.

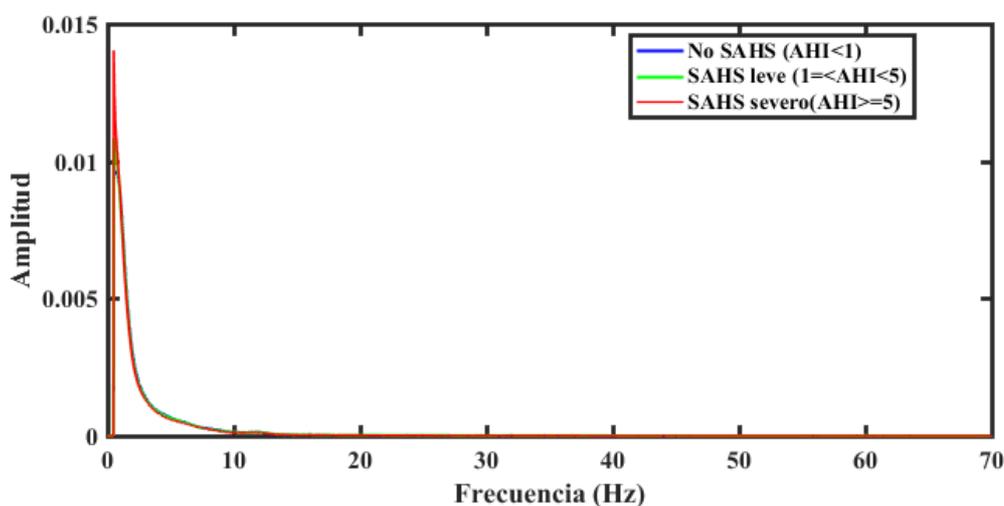


Figura 11.- Representación de las PSDs promedio en el rango 0-70 Hz para los tres grupos de análisis.

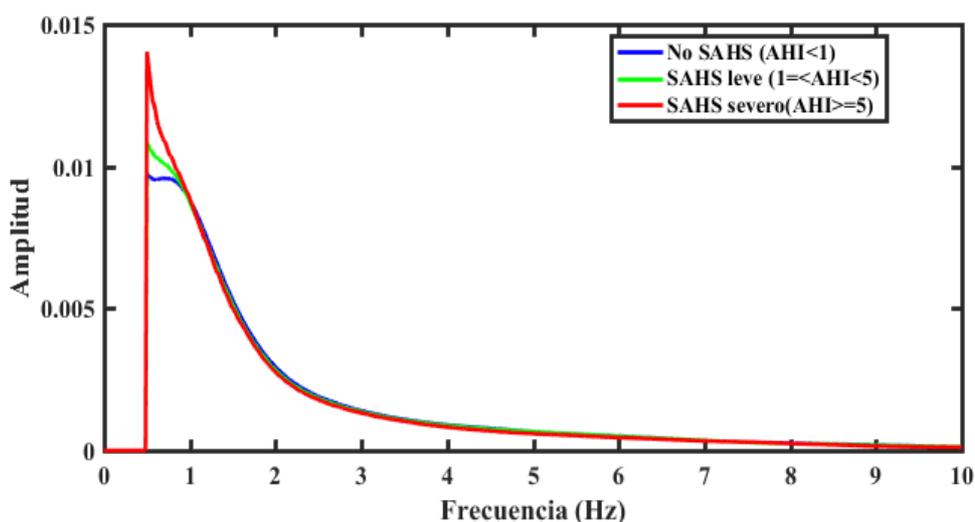


Figura 12.- Representación de las PSDs promedio en el rango 0-10 Hz para los tres grupos de análisis.

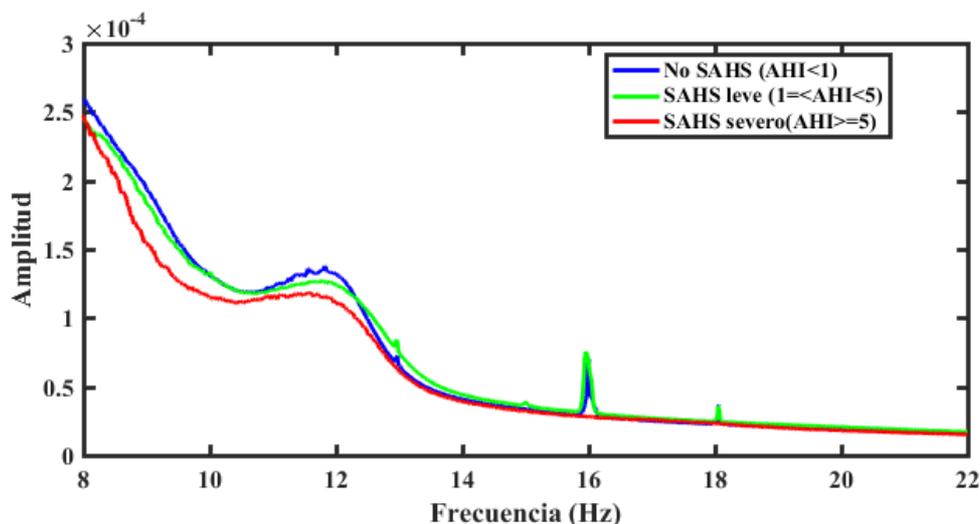


Figura 13.- Representación de las PSDs promedio en el rango 8-22 Hz para los tres grupos de análisis.

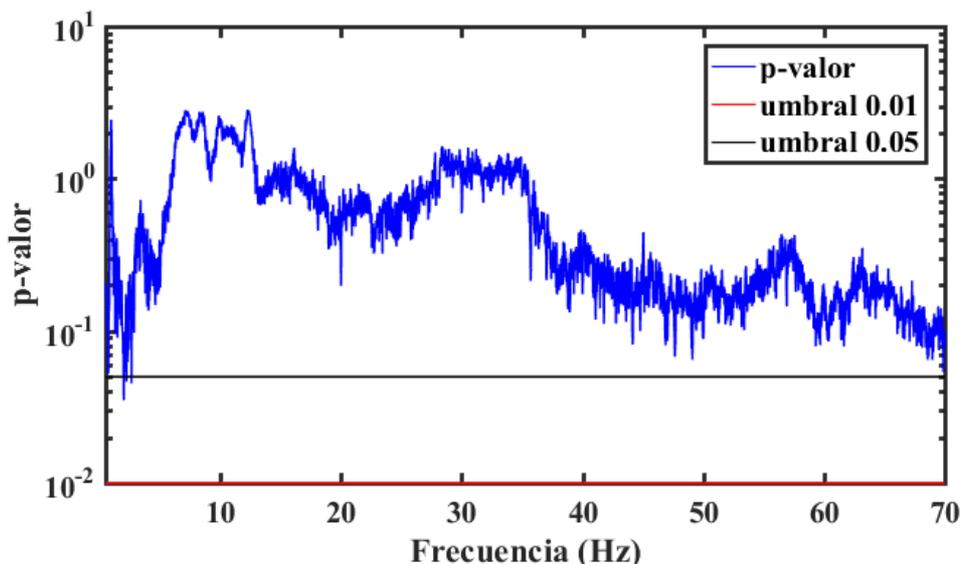


Figura 14.- Resultado del test estadístico entre las PSDs promedio de los grupos de severidad.

7.3. INFLUENCIA DE LA EDAD

Una vez que se han extraído los parámetros para cada uno de los grupos, se ha comprobado si la edad podía estar influyendo en alguna de las medidas. En la Figura 15 se muestra un ejemplo de ello. Se puede apreciar cómo al representar el valor de la potencia relativa en la banda γ en función de la edad existe una tendencia a aumentar los valores del parámetro conforme aumenta la edad en el grupo de los sujetos sin SAHS. La presencia de esta tendencia en un grupo que no padece la enfermedad es un indicio de que las diferentes medidas podrían verse afectadas únicamente por la edad de los sujetos, independientemente de la severidad del SAHS. Es por ello que ha de corregirse este efecto.

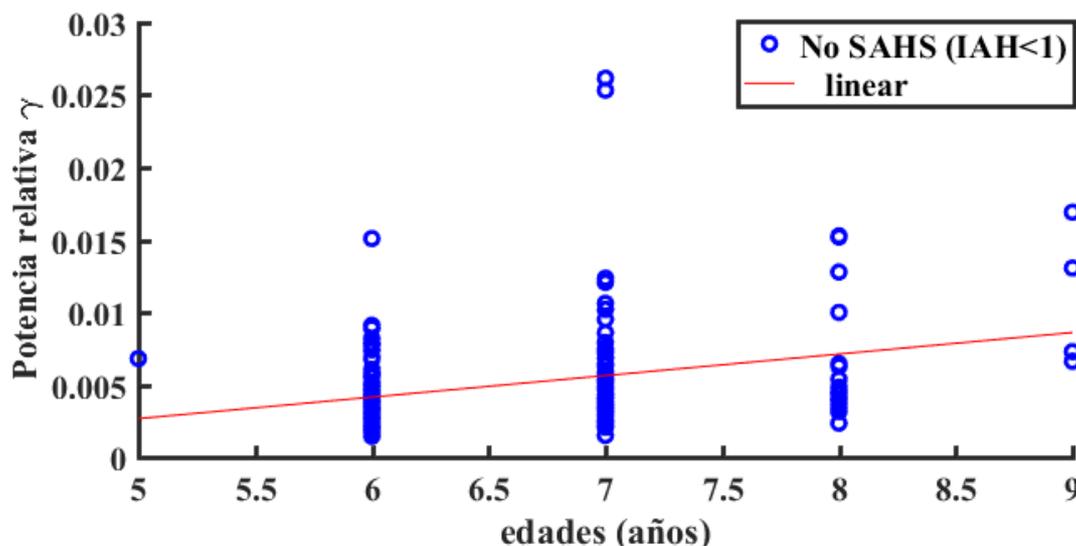


Figura 15.- Representación del efecto de la edad en los valores de la potencia relativa en γ para los No SAHS.

7.4. ANÁLISIS ESPECTRAL A NIVEL DE SENSOR

Se van a exponer a continuación los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros calculados a nivel de sensor. Se va a representar en primer lugar la distribución resultante de promediar los valores para cada uno de los grupos a lo largo de los sensores considerados. Posteriormente, se muestra la distribución de los datos promedio para cada grupo mediante la representación con *violin plots*. Finalmente, se representan los resultados del test estadístico que compara los valores de los parámetros promedio de cada grupo. Se han llevado a cabo 3 tests estadísticos para cada parámetro, realizando comparaciones de los grupos 2 a 2.

7.4.1. POTENCIA RELATIVA

RESULTADOS EN LAS BANDAS DE FRECUENCIA CLÁSICAS

Para la potencia relativa se van a mostrar en primer lugar los resultados para las seis bandas clásicas de frecuencia. Los resultados promedio en las 6 bandas de frecuencia de RP en cada uno de los canales para cada uno de los grupos se muestran en la Figura 16. En el caso de la banda δ , a simple vista no se aprecian diferencias entre grupos. Para la banda θ , los valores de potencia son más bajos en el grupo SAHS severo para los canales temporales y centrales, mientras que para el grupo sano y los SAHS leve la RP sigue patrones similares. La banda α muestra una reducción general de RP en los sujetos con SAHS severo, mientras que entre los no SAHS y los SAHS leve, al igual que en θ , los patrones resultantes son similares. En la banda β_1 se ha obtenido mayor RP en los canales temporales y centrales para los SAHS leve comparado con los otros dos grupos. Finalmente, para las bandas β_2 y γ se aprecia un aumento de RP en los canales temporales para el grupo de SAHS leve comparado con los otros grupos.

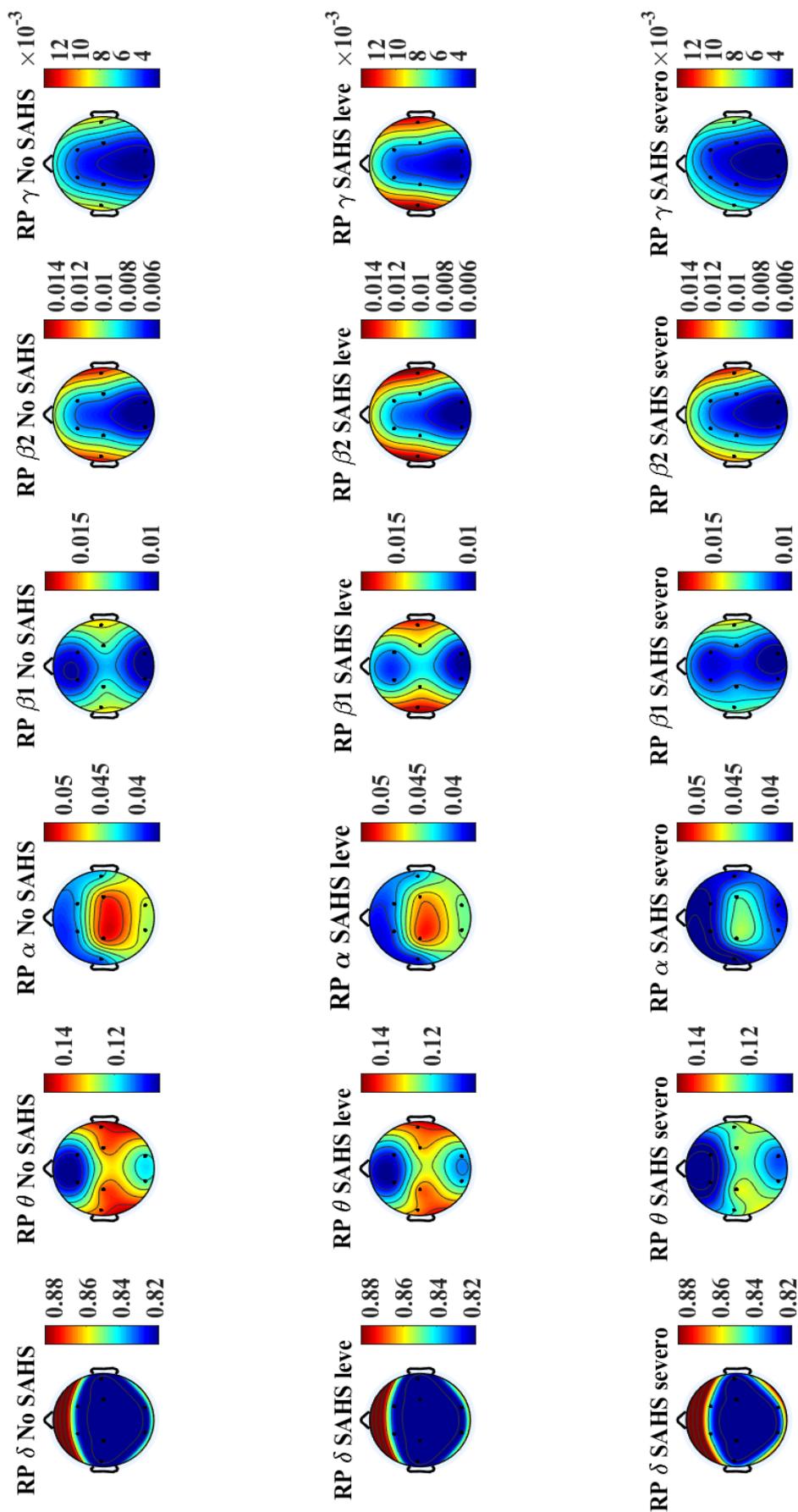


Figura 16.- Representación espacial de los valores promedio de *RP* para los tres grupos de severidad en las seis bandas clásicas de frecuencia.

De la Figura 17 a la Figura 22 se muestran las representaciones mediante *violin plots* para los valores promedio de RP en cada una de las bandas de frecuencia. En estas imágenes, las principales diferencias visuales aparecen en la RP para la banda δ (Figura 17), donde los valores para el grupo de SAHS severo son algo más elevados que para el resto de los grupos. En el resto de las bandas clásicas no se aprecian diferencias de RP entre ninguno de los grupos al realizar este tipo de representación. Al realizar el promedio de todos los canales para mostrar los *violin plots*, las diferencias puntuales observadas en algunos de los canales en la representación espacial desaparecen.

Para poder asegurar que esas diferencias son realmente significativas, se ha realizado el test estadístico descrito anteriormente, cuyos resultados en forma de distribución espacial se muestran en la Figura 23, y los p -valores correspondientes en la Tabla 5. Las diferencias más claras resultantes del test estadístico se aprecian para la banda γ al comparar el grupo sano con el grupo de SAHS leve, con diferencias estadísticamente significativas en los canales centrales, temporales y en O2. Estas diferencias en la banda γ son consecuencia del aumento de RP en los SAHS leve para esa banda. En la banda θ , los resultados del test estadístico arrojan diferencias significativas entre los grupos no SAHS y los SAHS severo en los canales temporales. También se puede destacar de estos resultados que, aunque las diferencias no llegan a ser significativas, se aprecian tendencias en la banda δ al comparar los dos grupos con SAHS para los canales temporales.

RESULTADOS EN LAS BANDAS DE FRECUENCIAS AÑADIDAS (0.5-2 Hz y 2-2.7 Hz)

Para finalizar con la representación de los parámetros espectrales obtenidos, se muestran los resultados en las dos bandas de frecuencia incluidas a mayores en el estudio. Se han representado de manera conjunta los resultados en dichas bandas de frecuencia en la Figura 24. En la banda de 0.5-2 Hz se observa una tendencia a que la RP aumente en el grupo de SAHS severo. La representación en la banda de 2-2.7 Hz muestra diferencias más marcadas, siendo el grupo no SAHS el que presenta mayores valores de RP para todos los canales. En esta banda se puede observar una tendencia a que la RP disminuya conforme aumenta el IAH. Se han obtenido tendencias similares para las dos bandas de frecuencia en la representación de la distribución de los datos (Figura 25 y Figura 26). Los resultados para el test estadístico (Figura 27 y Tabla 6) han mostrado varias diferencias estadísticamente significativas para las dos bandas de frecuencia. Las principales diferencias aparecen entre los no SAHS y los SAHS leve en la banda de 2-2.7 Hz para los canales centrales, occipitales, T3 y F3. También aparecen diferencias, aunque menos marcadas, entre los no SAHS y los SAHS severo para la banda 2-2.7 Hz entre los canales centrales, occipitales y F4, así como para esa misma comparación en la banda 0.5-2 Hz en los canales temporales, C4 y O2.

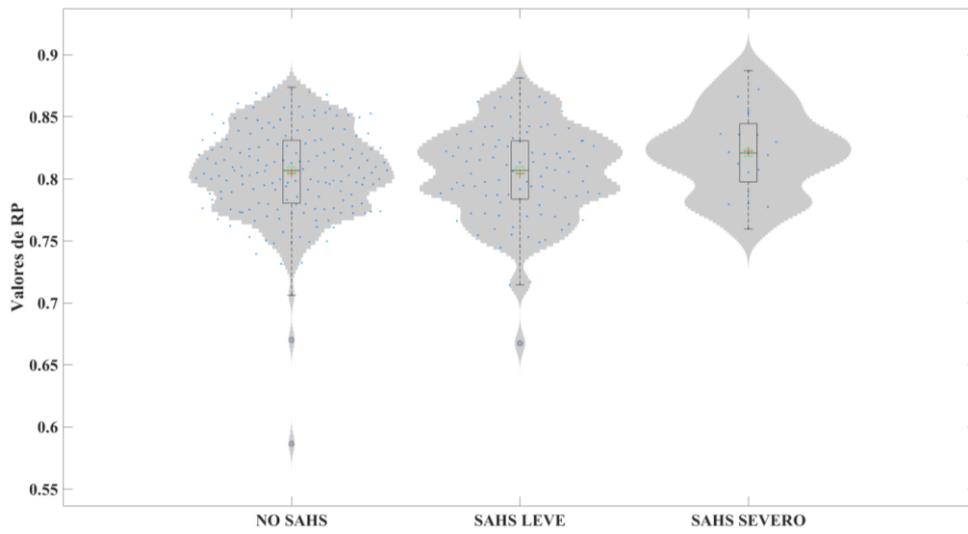


Figura 17.- *Violin Plots* con los resultados de *RP* para cada uno de los grupos en la banda δ .

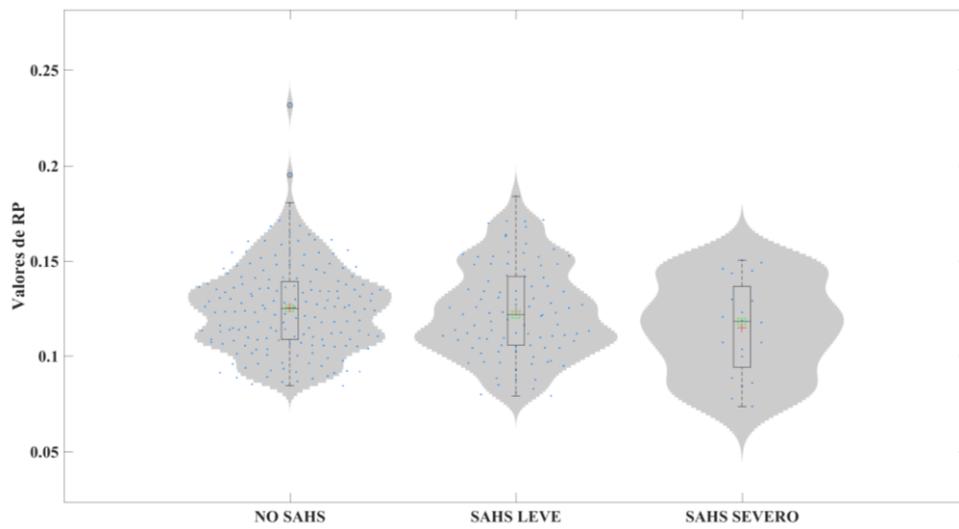


Figura 18.- *Violin Plots* con los resultados de *RP* para cada uno de los grupos en la banda θ .

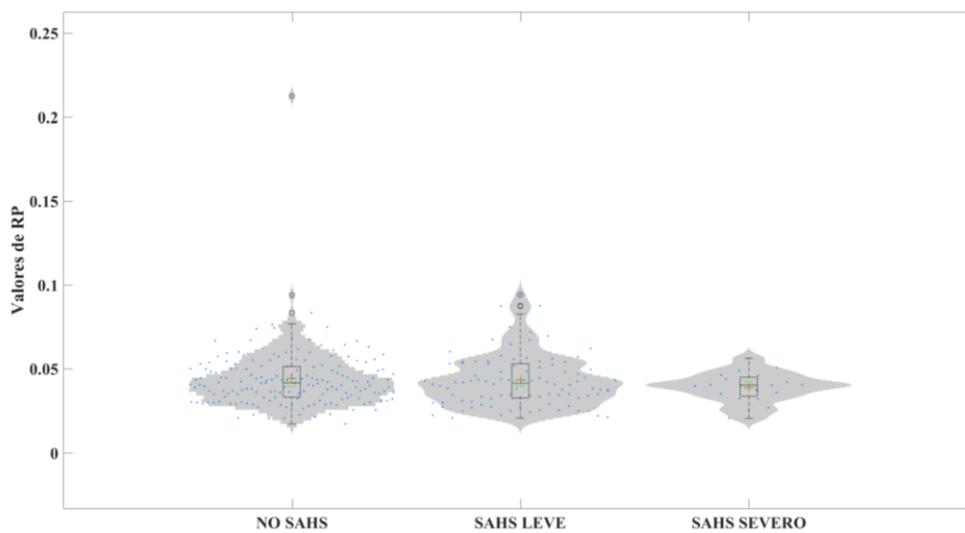


Figura 19.- *Violin Plots* con los resultados de *RP* para cada uno de los grupos en la banda α .

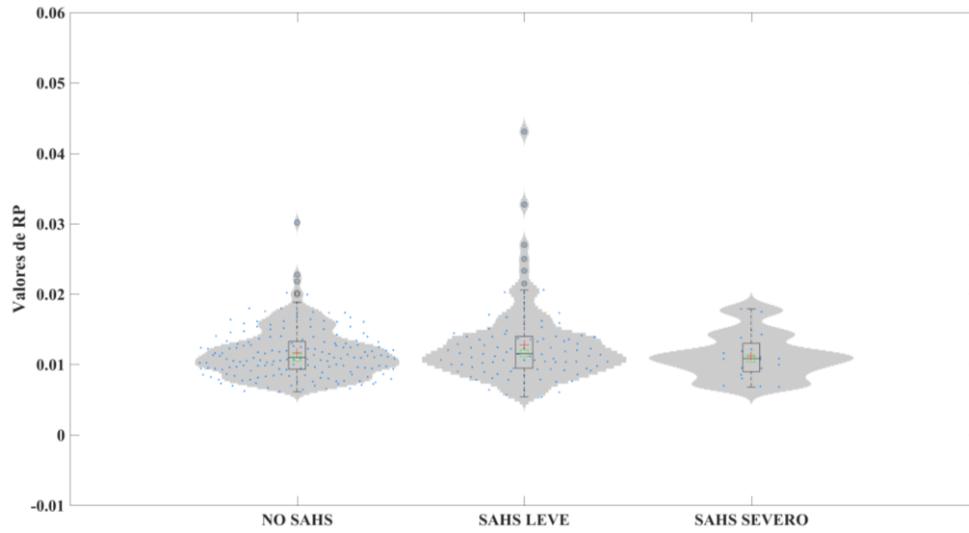


Figura 20.- *Violin Plots* con los resultados de *RP* para cada uno de los grupos en la banda β_1 .

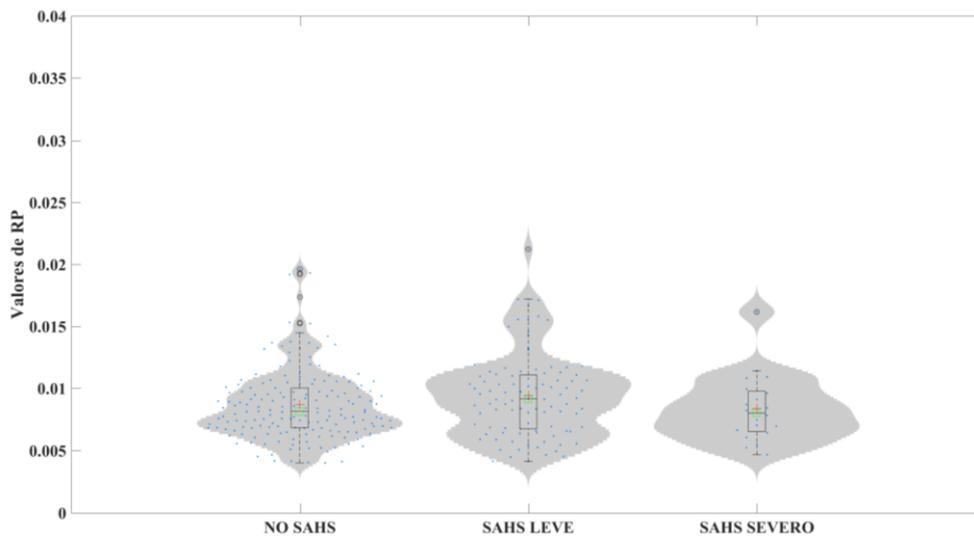


Figura 21.- *Violin Plots* con los resultados de *RP* para cada uno de los grupos en la banda β_2 .

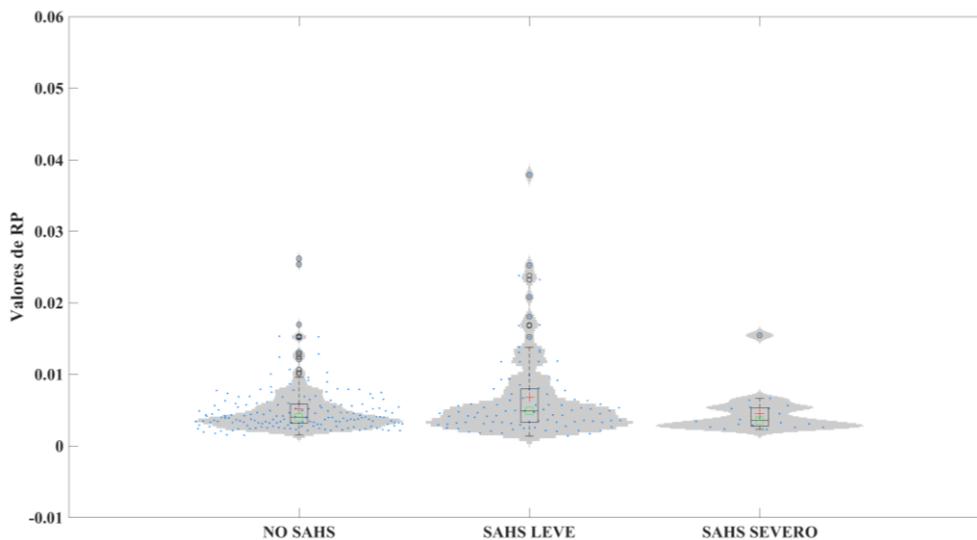


Figura 22.- *Violin Plots* con los resultados de *RP* para cada uno de los grupos en la banda γ .

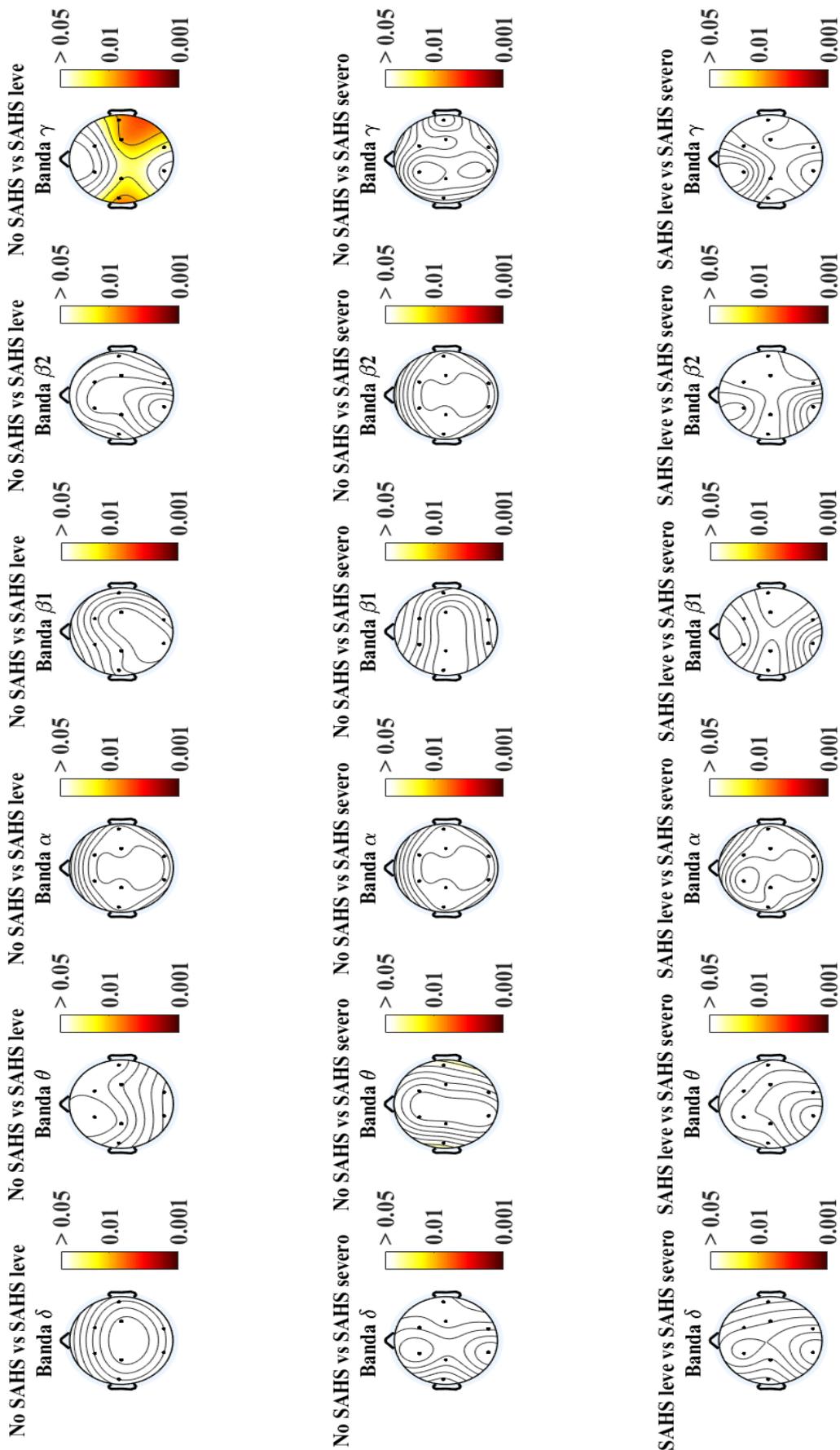


Figura 23.- Resultados del test estadístico para la *RP* entre grupos de severidad dos a dos en las seis bandas clásicas de frecuencia.

Tabla 5.- Resultados del test estadístico para la RP en cada una de las seis bandas clásicas de frecuencia tras aplicar la corrección FDR a los p -valores. Se marcan en negrita los p -valores significativos (inferiores a 0.05).

Parámetro	Comparación	C3	C4	O1	O2	T3	T4	F3	F4
RP banda δ	No SAHS vs SAHS leve	0.8291	0.8291	0.7644	0.7644	0.7644	0.7644	0.7644	0.7644
	No SAHS vs SAHS severo	0.1498	0.1133	0.3421	0.1566	0.0752	0.1133	0.2637	0.1566
	SAHS leve vs SAHS severo	0.1176	0.1176	0.5405	0.2130	0.0548	0.0548	0.2130	0.1176
RP banda θ	No SAHS vs SAHS leve	0.7685	0.6052	0.3558	0.3558	0.6067	0.7685	0.9630	0.7685
	No SAHS vs SAHS severo	0.1399	0.0905	0.1974	0.0905	0.0377	0.0398	0.1626	0.1460
	SAHS leve vs SAHS severo	0.3008	0.3008	0.7683	0.3982	0.2213	0.2213	0.3008	0.2355
RP banda α	No SAHS vs SAHS leve	0.8950	0.8950	0.8950	0.8950	0.8950	0.8950	0.8950	0.8950
	No SAHS vs SAHS severo	0.4162	0.4162	0.4162	0.4162	0.4162	0.4162	0.4162	0.4162
	SAHS leve vs SAHS severo	0.5123	0.5123	0.5123	0.5123	0.5123	0.5123	0.5455	0.5123
RP banda β_1	No SAHS vs SAHS leve	0.1764	0.2539	0.2676	0.1764	0.1671	0.1144	0.1144	0.1644
	No SAHS vs SAHS severo	0.7531	0.7531	0.9358	0.9581	0.7531	0.9358	0.9358	0.9581
	SAHS leve vs SAHS severo	0.2696	0.2696	0.9425	0.4507	0.2696	0.2696	0.5455	0.4507
RP banda β_2	No SAHS vs SAHS leve	0.3309	0.3224	0.5441	0.3224	0.2656	0.2656	0.3391	0.3224
	No SAHS vs SAHS severo	0.9282	0.9282	0.9282	0.9282	0.9282	0.9282	0.9282	0.9282
	SAHS leve vs SAHS severo	0.3350	0.3350	0.9890	0.3350	0.3350	0.3350	0.6034	0.3350
RP banda γ	No SAHS vs SAHS leve	0.0208	0.0089	0.1075	0.0255	0.0089	0.0089	0.3156	0.1835
	No SAHS vs SAHS severo	0.7528	0.7334	0.7528	0.7334	0.7334	0.7620	0.7620	0.7334
	SAHS leve vs SAHS severo	0.1253	0.0906	0.2163	0.1070	0.0906	0.1253	0.4638	0.1426

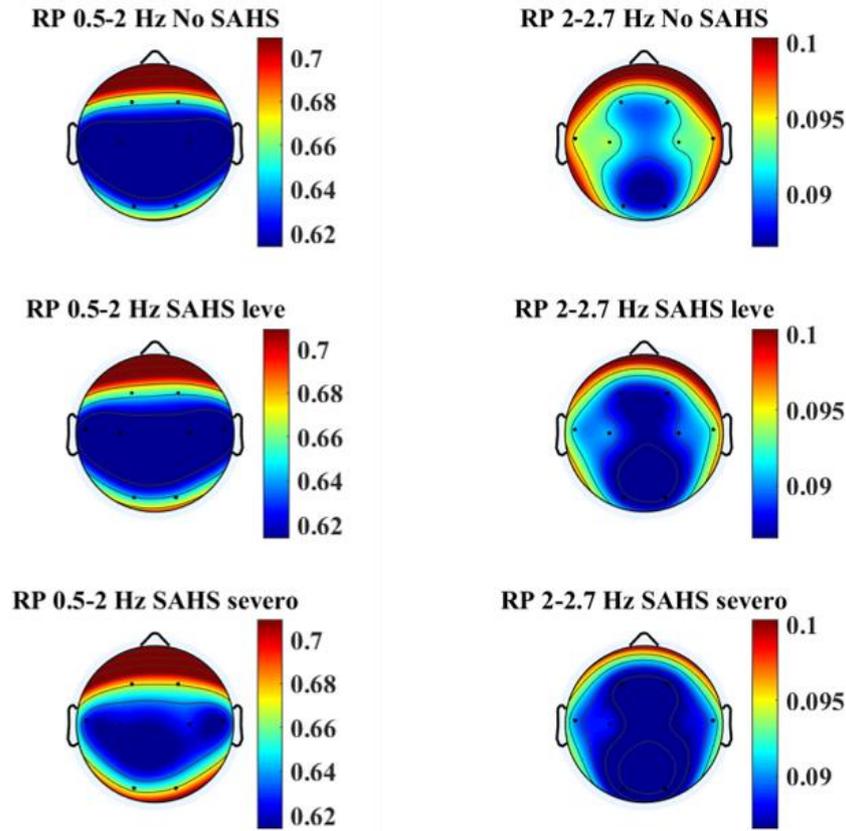


Figura 24.- Representación espacial de los valores promedio de *RP* para los tres grupos de severidad en las bandas 0.5-2 Hz (izquierda) y 2-2.7 Hz (derecha).

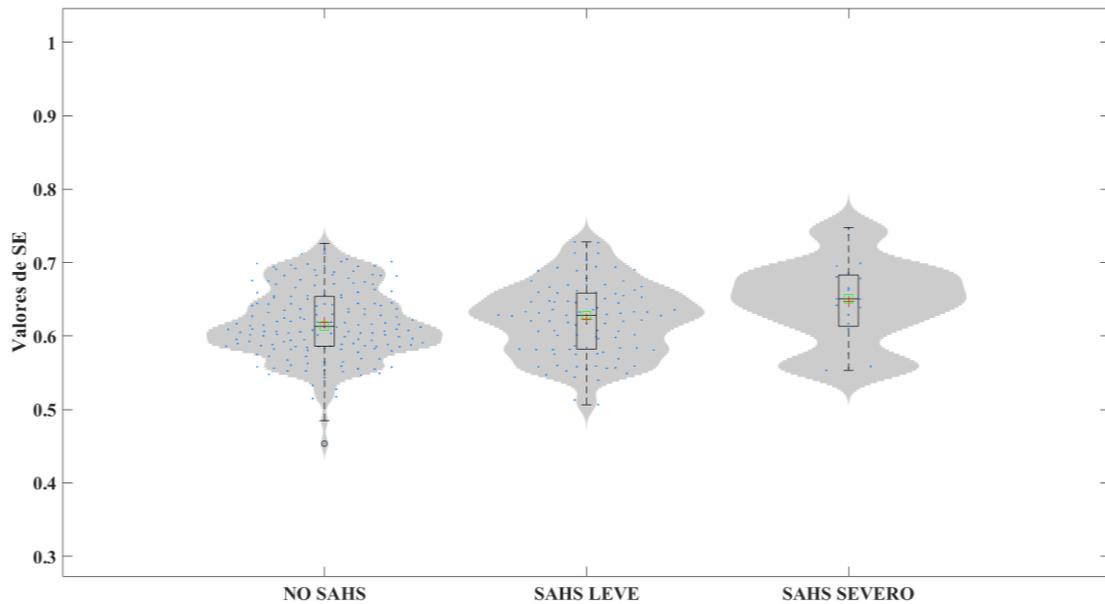


Figura 25.- *Violin plots* con los resultados de *RP* para cada uno de los grupos en la banda de frecuencia 0.5-2 Hz.

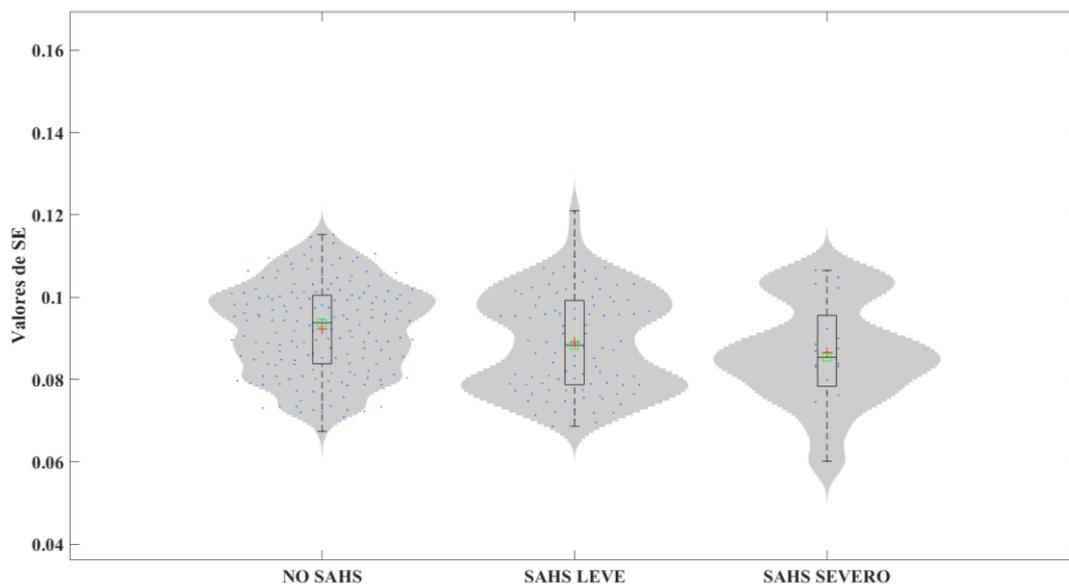


Figura 26. *Violin plots* con los resultados de *RP* para cada uno de los grupos en la banda de frecuencia 2-2.7 Hz.

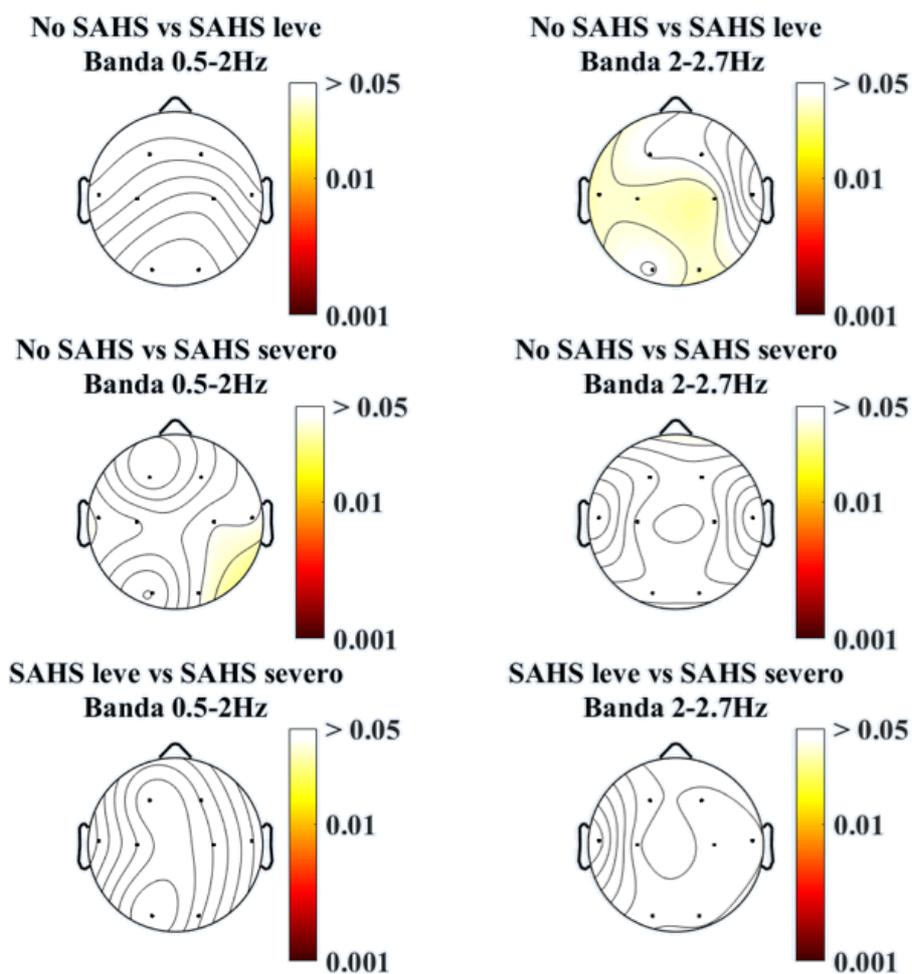


Figura 27.- Resultados del test estadístico para la *RP* entre grupos de severidad dos a dos en las bandas de frecuencia 0.5-2 Hz (izquierda) y 2-2.7 Hz (derecha).

Tabla 6.- Resultado del test estadístico para la *RP* en las bandas de frecuencia 0.5-2 Hz y 2-2.7 Hz tras aplicar corrección FDR a los *p*-valores.

Parámetro	Comparación	C3	C4	O1	O2	T3	T4	F3	F4
RP banda 0.5-2 Hz	No SAHS vs SAHS leve	0.8046	0.7169	0.5385	0.5385	0.9595	0.9595	0.9595	0.9595
	No SAHS vs SAHS severo	0.0514	0.0424	0.1103	0.0424	0.0424	0.0424	0.1357	0.0750
	SAHS leve vs SAHS severo	0.1725	0.1674	0.3770	0.1840	0.0805	0.0805	0.2765	0.1674
RP banda 2-2.7 Hz	No SAHS vs SAHS leve	0.0334	0.0334	0.0445	0.0334	0.0334	0.1108	0.0445	0.0501
	No SAHS vs SAHS severo	0.0494	0.0485	0.0485	0.0485	0.0797	0.0797	0.0529	0.0485
	SAHS leve vs SAHS severo	0.5822	0.5822	0.5822	0.5822	0.7277	0.5822	0.5822	0.5822

7.4.2. FRECUENCIA MEDIANA

Los resultados de la distribución espacial promedio para la *MF* se muestran en la Figura 28. Se aprecia una clara lentificación del espectro en el grupo de SAHS severo, obteniéndose mayor similitud entre los sujetos no SAHS y los SAHS leve. Si observamos la distribución de los datos mediante *violin plots* (Figura 29) también se puede apreciar esta tendencia global de disminución de la *MF* para los sujetos con mayor severidad. Los resultados del test estadístico se han representado en la Figura 30, mostrándose también los *p*-valores en la Tabla 7. Se han resaltado en negrita los *p*-valores significativos (menores que 0.05). Se observa cómo las diferencias que se apreciaban a simple vista son significativas, especialmente en la comparación entre los no SAHS y los SAHS severo, donde el descenso de los valores de *MF* con el IAH es significativo en todos los canales. Entre los dos grupos de SAHS las diferencias significativas aparecen en los canales temporales, así como en el canal F4. Aparece también una diferencia significativa (muy cercana a 0.05) en O2 entre los no SAHS y los SAHS leve.

7.4.3. ENTROPÍA ESPECTRAL

RESULTADOS EN EL ESPECTRO COMPLETO (0.5-70 Hz)

La Figura 31 muestra los resultados promedio para la distribución espacial de la *SE* en el rango de frecuencias completo considerado en el TFM. En este rango se aprecia una tendencia de descenso en la irregularidad para el grupo de sujetos con SAHS severo respecto a los otros dos grupos. En la Figura 32 se aprecia una tendencia similar, al igual que ocurría en la *MF*, con los valores promedio más bajos en el grupo de mayor severidad. Tras realizar el análisis estadístico (Figura 33 y Tabla 8), aparecen

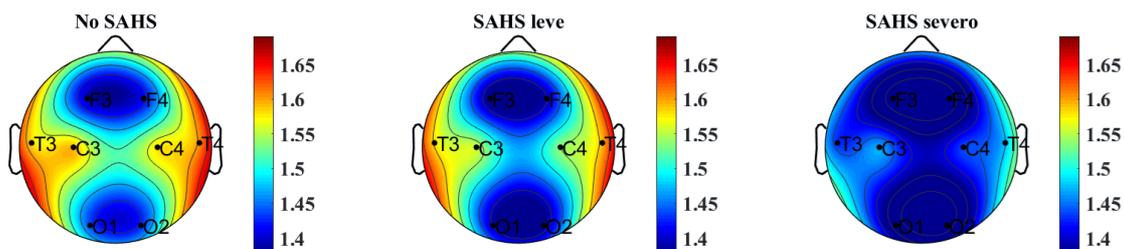


Figura 28.- Representación espacial de los valores promedio de *MF* para los tres grupos de severidad.

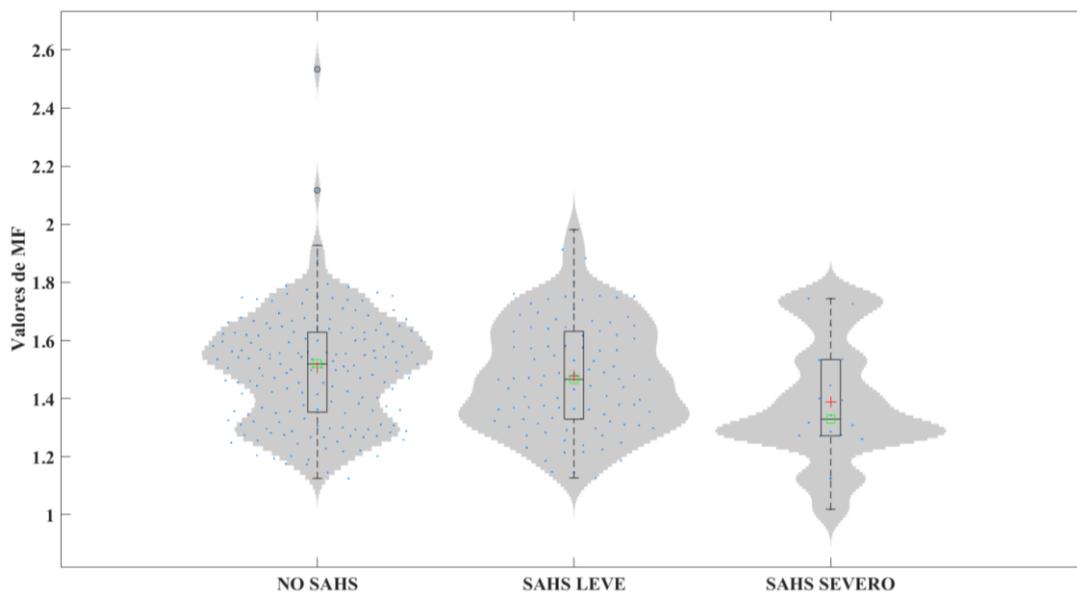


Figura 29.- Violin plots con los resultados de *MF* para cada uno de los grupos.

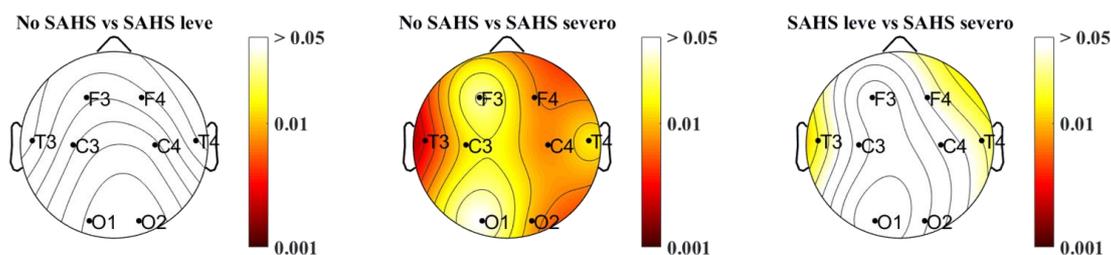


Figura 30.- Resultados del test estadístico para la *MF* entre grupos de severidad dos a dos.

Tabla 7. Resultados del test estadístico para la *MF* tras aplicar la corrección FDR a los *p*-valores. Se marcan en **negrita** los *p*-valores significativos (inferiores a 0.05).

Comparación	C3	C4	O1	O2	T3	T4	F3	F4
No SAHS vs SAHS leve	0.1948	0.1562	0.0617	0.0442	0.7707	0.7074	0.3256	0.3968
No SAHS vs SAHS severo	0.0130	0.0071	0.0429	0.0090	0.0028	0.0136	0.0285	0.0073
SAHS leve vs SAHS severo	0.0868	0.0635	0.2991	0.1257	0.0166	0.0270	0.1618	0.0415

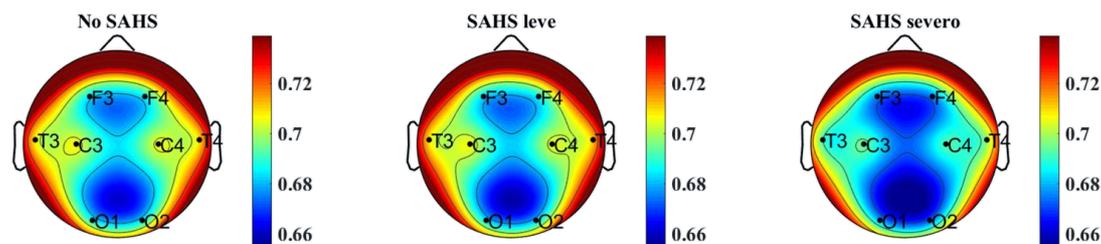


Figura 31.- Representación espacial de los valores promedio de SE para los tres grupos de severidad en el espectro completo.

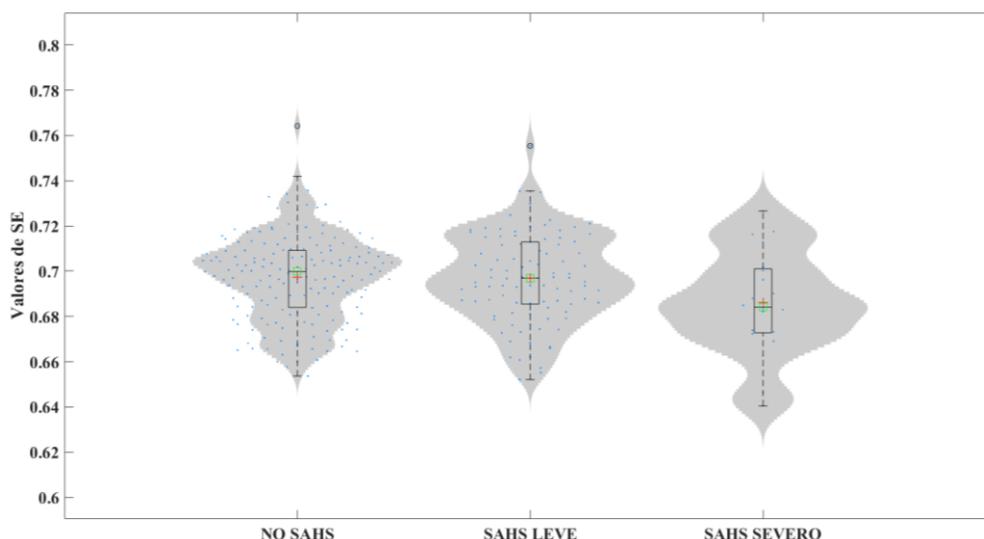


Figura 32.- *Violin plots* con los resultados de SE para cada uno de los grupos en el espectro completo.

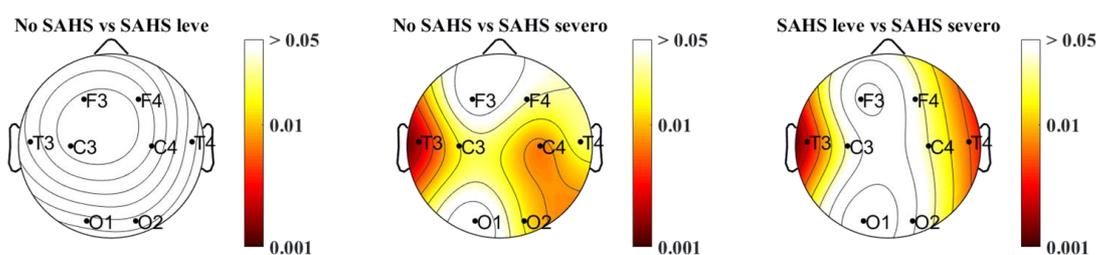


Figura 33.- Resultados del test estadístico para la SE entre grupos de severidad dos a dos para el espectro completo.

Tabla 8.- Resultados del test estadístico para la SE en el espectro completo tras aplicar la corrección FDR a los p -valores. Se marcan en **negrita** los p -valores significativos (inferiores a 0.05).

Comparación	C3	C4	O1	O2	T3	T4	F3	F4
No SAHS vs SAHS leve	0.9232	0.6385	0.2597	0.2643	0.5251	0.2467	0.8915	0.7476
No SAHS vs SAHS severo	0.0156	0.0068	0.1030	0.0147	0.0019	0.0233	0.0974	0.0327
SAHS leve vs SAHS severo	0.0319	0.0277	0.3138	0.0720	0.0022	0.0055	0.1728	0.0381

diferencias significativas entre los grupos no SAHS y SAHS severo, así como entre los dos grupos de SAHS, para los canales centrales, temporales y el canal F4. Entre los no SAHS y SAHS severo también se aprecian diferencias estadísticamente significativas en O2. En todos los casos, las diferencias significativas se han producido por un descenso de la *SE* en el grupo de SAHS severo, es decir, aumento de la regularidad en el EEG conforme aumenta la severidad de SAHS.

RESULTADOS EN LA BANDA 0.5-2 Hz

Los resultados particulares para la primera de las sub-bandas analizadas con la *SE* se exponen a continuación. La Figura 34 muestra la distribución espacial promedio en los distintos canales. En esta banda se aprecia cierta tendencia a que la *SE* disminuya conforme aumenta el IAH. Si analizamos la distribución de los datos mediante *violin plots* (Figura 35), observamos también este descenso, apareciendo las principales diferencias visuales entre el grupo de control y el SAHS severo. Para comprobar si estas diferencias son significativas, nuevamente se realiza el análisis estadístico, cuyo resultado se muestra en la Figura 36 y en la Tabla 9. Como cabía esperar, aparecen diferencias muy marcadas entre el grupo sano y los SAHS severo en todos los canales. Entre los no SAHS y los SAHS leve también existen diferencias significativas en las zonas centrales, occipitales y en el canal F3, aunque son menos marcadas que las anteriores. Por lo tanto, vuelve a aparecer en esta banda de frecuencia un descenso de irregularidad en el EEG conforme aumenta la enfermedad.

RESULTADOS EN LA BANDA 2-2.7 Hz

Como ya se comentó previamente, se ha realizado un análisis similar para la sub-banda de 2-2.7 Hz. En esta banda en concreto, las representaciones espaciales y mediante *violin plots* (Figura 37 y Figura 38) no parecen mostrar diferencias *a priori*, lo cual se ha confirmado al realizar el análisis estadístico (Figura 39 y Tabla 10).

7.4.4. FRECUENCIA LÍMITE AL 95%

En la Figura 40 se muestra el resultado de la distribución espacial promedio de la *SEF* al 95% calculada para los tres grupos. Mediante esta representación se aprecia un aumento en los canales temporales para los SAHS leve al comparar con los otros dos grupos. En el grupo de SAHS severo, se aprecia también una reducción general de la *SEF*, especialmente en los canales centrales. Para el resto de los canales no se observan diferencias *a priori*. Al realizar la representación de la distribución de los datos promedio para todos los canales (Figura 41) no se aprecian grandes diferencias entre los grupos para el espectro completo. Los resultados estadísticos se muestran entre la Figura 42 y la Tabla 11. En ellos se observa que las diferencias más marcadas aparecen entre los no SAHS y los SAHS leve en los canales temporales. También hay diferencias significativas para el canal T3 entre los dos grupos con SAHS. Todas estas diferencias se deben a una aceleración del EEG en las zonas temporales en el grupo de SAHS leve.

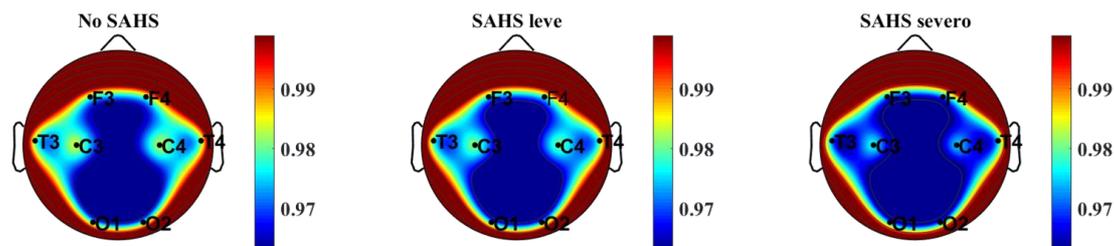


Figura 34.- Representación espacial de los valores promedio de *SE* para los tres grupos de severidad en la banda 0.5-2 Hz.

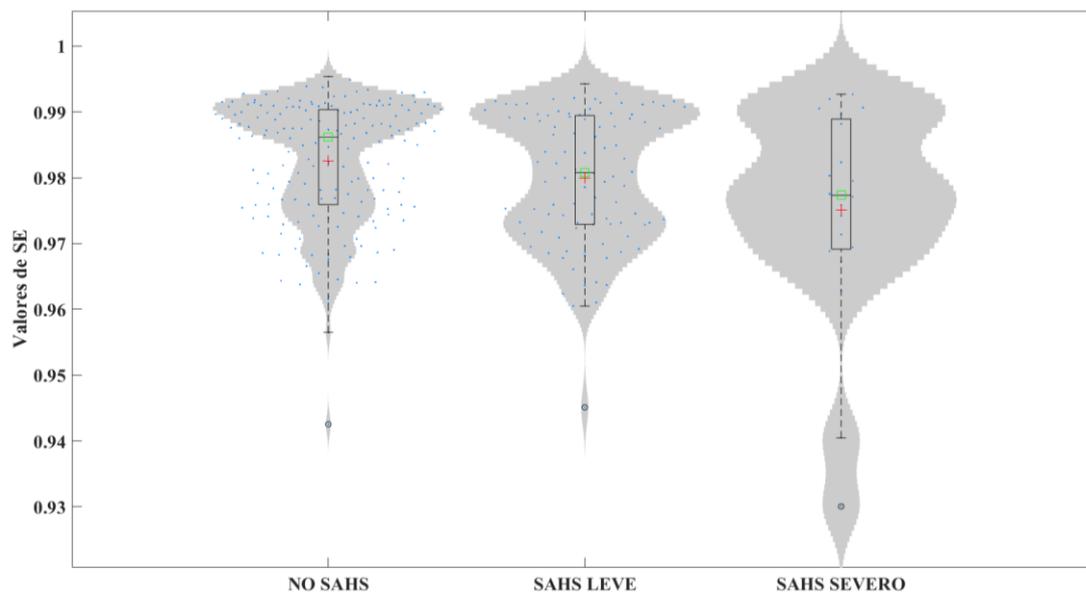


Figura 35.- *Violin Plots* con los resultados de *SE* para cada uno de los grupos en la banda 0.5-2 Hz.

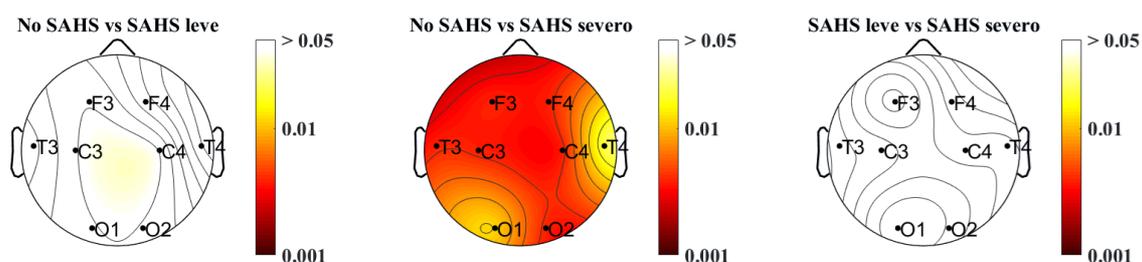


Figura 36.- Resultados del test estadístico para la *SE* entre grupos de severidad dos a dos para la banda 0.5-2 Hz.

Tabla 9.-Resultados del test estadístico para la *SE* en la banda 0.5-2 Hz tras aplicar la corrección FDR a los *p*-valores. Se marcan en **negrita** los *p*-valores significativos (inferiores a 0.05).

Comparación	C3	C4	O1	O2	T3	T4	F3	F4
No SAHS vs SAHS leve	0.0468	0.0468	0.0468	0.0468	0.0948	0.2267	0.0468	0.1055
No SAHS vs SAHS severo	0.0038	0.0038	0.0115	0.0038	0.0038	0.0204	0.0038	0.0038
SAHS leve vs SAHS severo	0.1563	0.1563	0.2312	0.2049	0.1417	0.1563	0.2164	0.1417

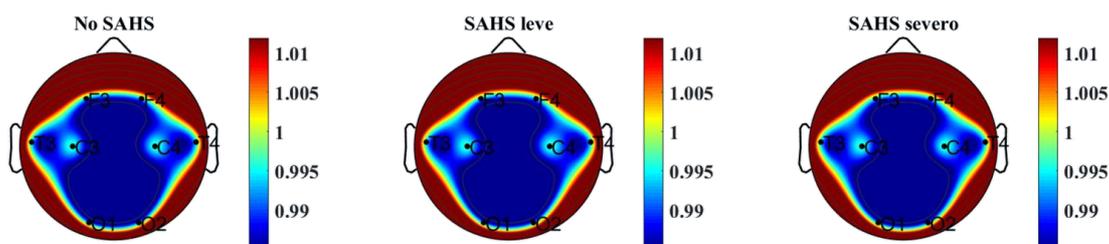


Figura 37.- Representación espacial de los valores promedio de SE para los tres grupos de severidad en la banda 2-2.7 Hz.

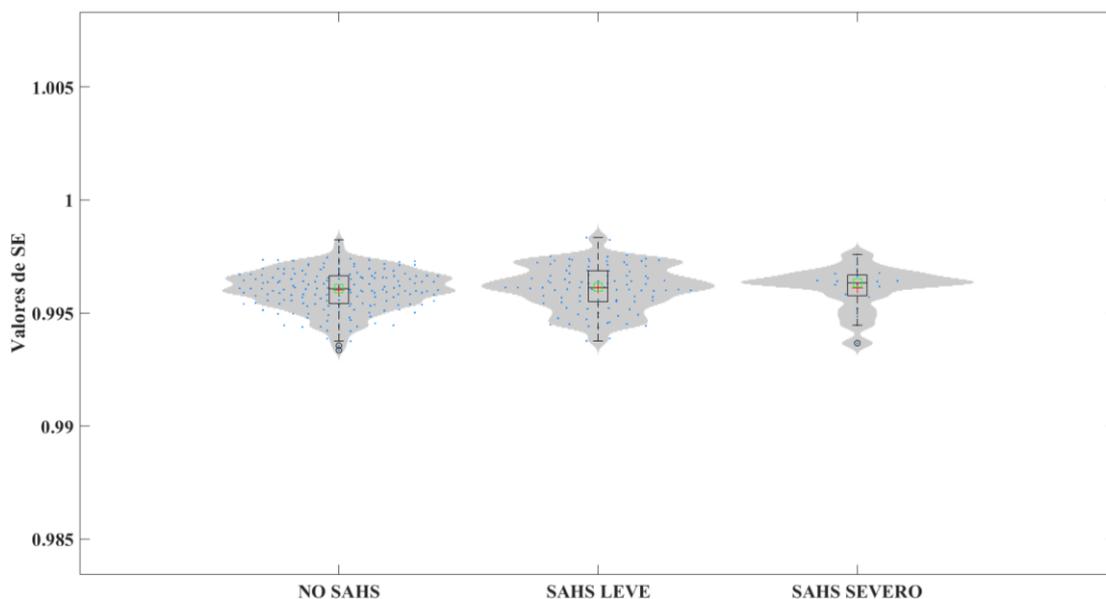


Figura 38.- Violin Plots con los resultados de SE para cada uno de los grupos en la banda 2-2.7 Hz.

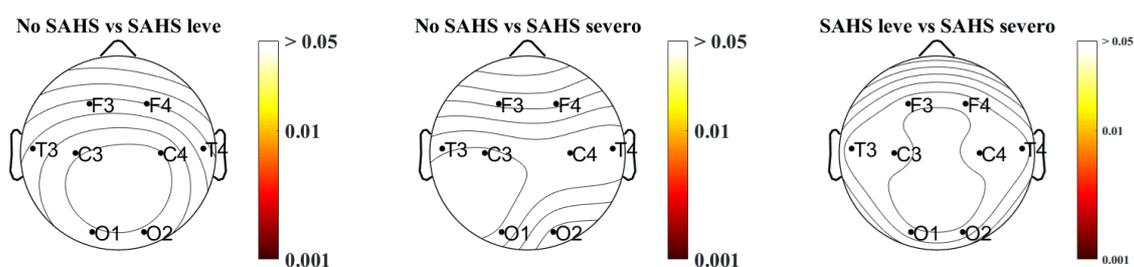


Figura 39.- Resultados del test estadístico para la SE entre grupos de severidad dos a dos para la banda 2-2.7 Hz.

Tabla 10.- Resultados del test estadístico para la SE en la banda 2-2.7 Hz tras aplicar la corrección FDR a los *p*-valores. Se marcan en **negrita** los *p*-valores significativos (inferiores a 0.05).

Comparación	C3	C4	O1	O2	T3	T4	F3	F4
No SAHS vs SAHS leve	0.8529	0.9319	0.8529	0.8529	0.4814	0.3654	0.3421	0.3103
No SAHS vs SAHS severo	0.9264	0.8365	0.8365	0.4519	0.8365	0.8365	0.4519	0.4519
SAHS leve vs SAHS severo	0.8806	0.8806	0.8806	0.8806	0.8806	0.8806	0.8806	0.8806

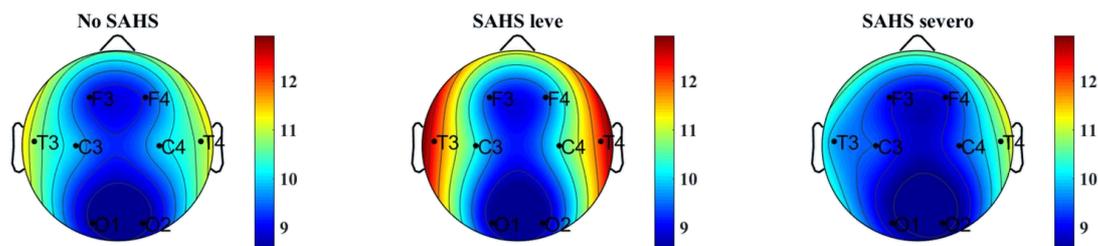


Figura 40.- Representación espacial de los valores promedio de *SEF* para los tres grupos de severidad.

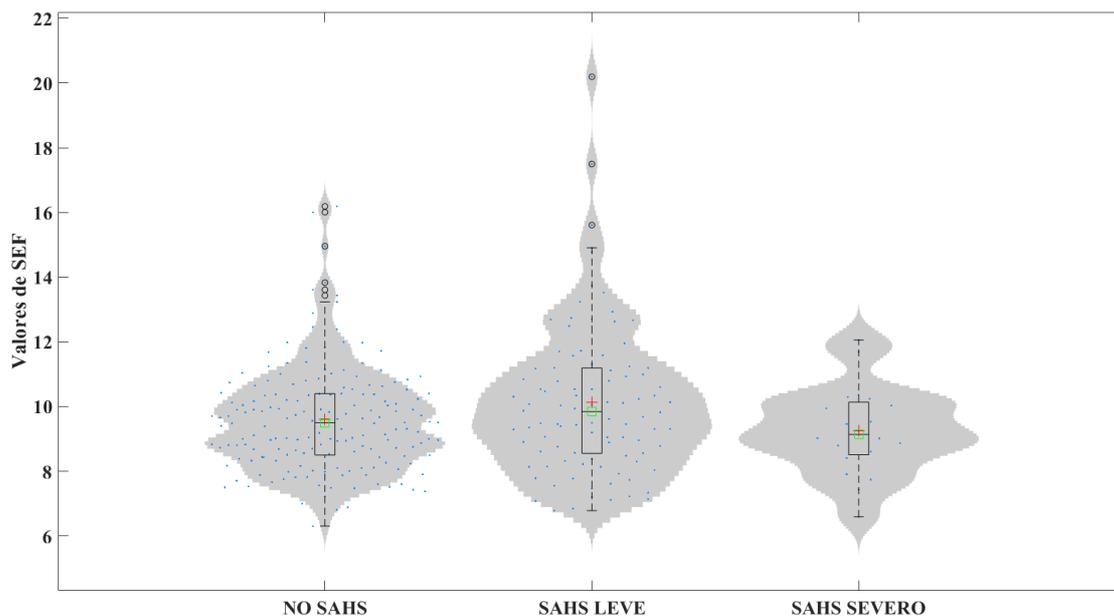


Figura 41.- Violin Plots con los resultados de *SEF* para cada uno de los grupos.

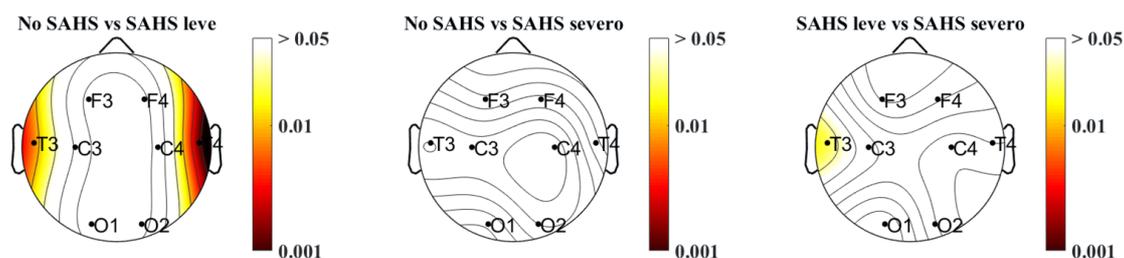


Figura 42.- Resultados del test estadístico para la *SEF* entre grupos de severidad dos a dos.

Tabla 11.- Resultados del test estadístico para la *SEF* tras aplicar la corrección FDR a los *p*-valores. Se marcan en negrita los *p*-valores significativos (inferiores a 0.05).

Comparación	C3	C4	O1	O2	T3	T4	F3	F4
No SAHS vs SAHS leve	0.1048	0.1902	0.5852	0.4596	0.0063	0.0011	0.4013	0.3716
No SAHS vs SAHS severo	0.2274	0.1360	0.8970	0.2729	0.1758	0.8637	0.9061	0.5713
SAHS leve vs SAHS severo	0.0756	0.0663	0.8873	0.1010	0.0200	0.0956	0.6064	0.3425

7.4.5. DISTANCIA DE WOOTTERS

En lo referente a la WD , los resultados de la distribución espacial promedio (Figura 43) muestran una reducción de WD para los SAHS leve, especialmente en los canales temporales. En el caso de los SAHS severo, los valores de las zonas centrales son algo más elevados que en los otros dos grupos. La representación mediante *violin plots* (Figura 44) muestra valores de WD algo más elevados en los SAHS severo, si bien desaparece la diferencia entre los No SAHS y los SAHS leve al realizar el promedio por canales. La representación de los resultados del test estadístico (Figura 45) muestra diferencias claras entre los no SAHS y los SAHS leve en las zonas temporales, así como una diferencia (cercana a 0.05) en C3, debida a un descenso de desequilibrio presente en el EEG para los SAHS leve. En la comparación entre los dos grupos de severidad, aparecen diferencias en los canales centrales y temporales, así como en el canal O2, por un aumento de WD en los SAHS severo, lo que indica un aumento en el desequilibrio para el grupo de SAHS severo. También aparece una diferencia significativa muy ligera en el canal T3 para la comparación entre los no SAHS y los SAHS severo. La Tabla 12 muestra los p -valores resultantes del análisis estadístico.

7.5. ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD

Una vez representados los parámetros a nivel de sensor, se van a exponer a continuación los resultados obtenidos para el análisis de conectividad funcional mediante la $MSCOH$. Se van a representar de manera conjunta los valores promedio de conectividad para cada par de electrodos, junto con los resultados del test estadístico en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. Para el nivel de conectividad, como ya se comentó en el capítulo anterior, las bandas analizadas han sido las seis bandas clásicas (δ , θ , α , β_1 , β_2 y γ), las dos bandas a mayores de interés en el estudio (0.5-2 Hz y 2-2.7 Hz) y la banda de frecuencias *spindle* (banda σ). Para la representación de los tests estadísticos, se van a mostrar en rojo las diferencias significativas en las que la conectividad aumenta con el IAH, y en azul aquellas diferencias significativas que se deben a reducciones de conectividad con el IAH.

En lo relativo a las bandas de frecuencias clásicas, se han observado reducciones significativas de conectividad con el IAH en la banda δ (Figura 46), para las conexiones interhemisféricas entre los pares T3-O2 y T4-O1. También aparecen estas reducciones en la banda θ (Figura 47), aunque menos marcadas (especialmente en el par T3-O2, donde el p -valor es prácticamente 0.05). La banda α (Figura 48) no ha mostrado diferencias significativas. Destacan los resultados obtenidos en la banda β_1 (Figura 49), ya que es la banda que más diferencias presenta. En esta banda se observan aumentos de conectividad entre no SAHS y SAHS leve para los pares F3-O2, F3-T4, F4-O1 y F4-O2. También aparecen aumentos significativos para las conexiones intra e interhemisféricas frontal-occipital. Los resultados de conectividad para la banda β_2 (Figura 50) muestran aumentos de conectividad entre los sujetos sanos y los SAHS

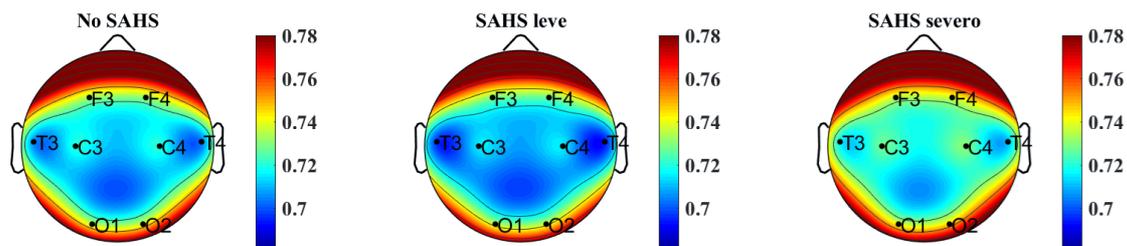


Figura 43.- Representación espacial de los valores promedio de WD para los tres grupos de severidad.

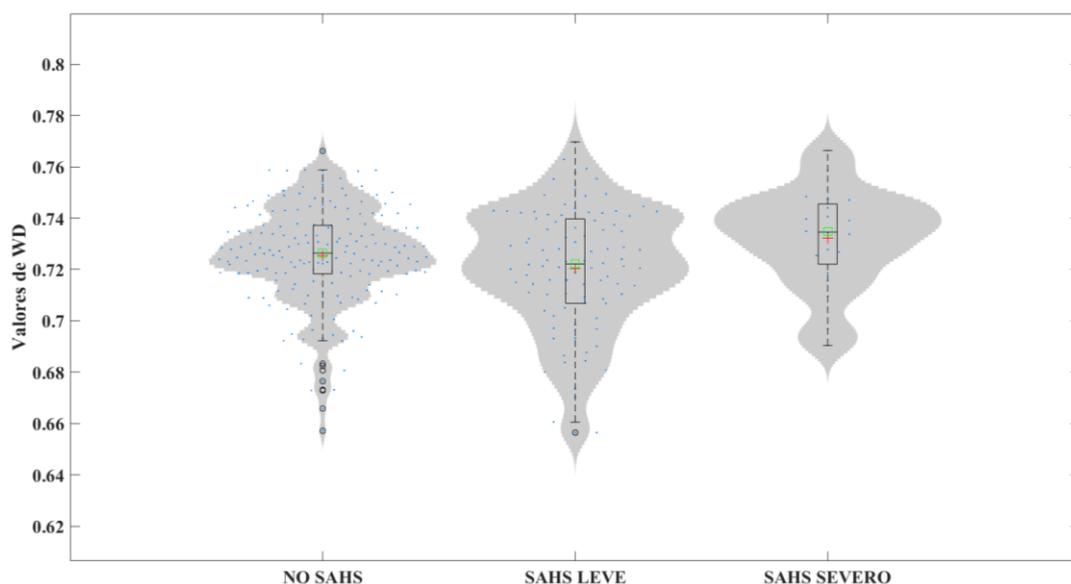


Figura 44.- Violin Plots con los resultados de WD para cada uno de los grupos.

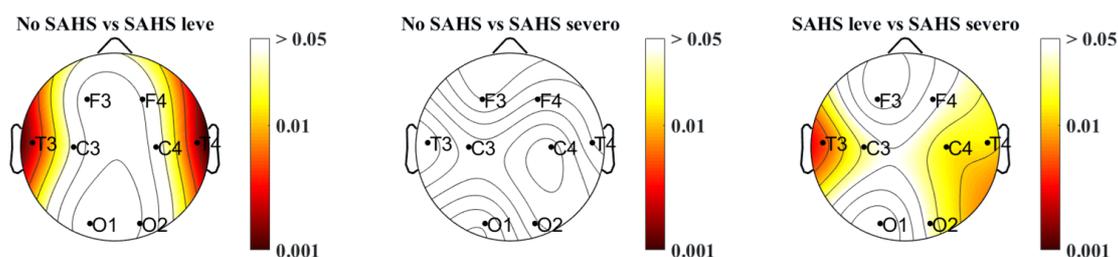


Figura 45.- Resultados del test estadístico para la WD entre grupos de severidad dos a dos.

Tabla 12.- Resultados del test estadístico para la WD tras aplicar la corrección FDR a los *p*-valores. Se marcan en negrita los *p*-valores significativos (inferiores a 0.05).

Comparación	C3	C4	O1	O2	T3	T4	F3	F4
No SAHS vs SAHS leve	0.0426	0.0558	0.5352	0.2536	0.0021	0.0018	0.1477	0.0808
No SAHS vs SAHS severo	0.1177	0.0525	0.4875	0.1046	0.0472	0.2233	0.5395	0.2169
SAHS leve vs SAHS severo	0.0254	0.0149	0.3349	0.0317	0.0043	0.0138	0.2462	0.0593

severo para los pares F3-O2, F3-O1 y F4-O1. Para la banda de frecuencias más altas, la banda γ , los resultados se muestran en la Figura 51. Se ha obtenido aumentos de conectividad entre los no SAHS y los SAHS severo para los pares F3-O1 y F4-O1 en esta banda. También, aunque menos marcado, se obtiene un aumento entre los no SAHS y los SAHS leve en el par T3-C4 (p -valor muy próximo a 0.05). Los resultados de conectividad para la banda 0.5-2 Hz se muestran en la Figura 52. Se observa que la coherencia en esta banda no ha mostrado ninguna diferencia significativa entre grupos. Sin embargo, en la banda de 2-2.7 Hz (Figura 53) sí aparecen reducciones significativas de conectividad interhemisférica entre los pares T3-O2 y T4-O1.

Finalmente, en la Figura 54, se muestran los resultados relativos a la *MSCOH* en la banda *spindle*. Se aprecia en esta banda un aumento significativo de la conectividad interhemisférica entre los pares F3-O2 (p -valor cercano a 0.05) y F4-O1 (más marcado).

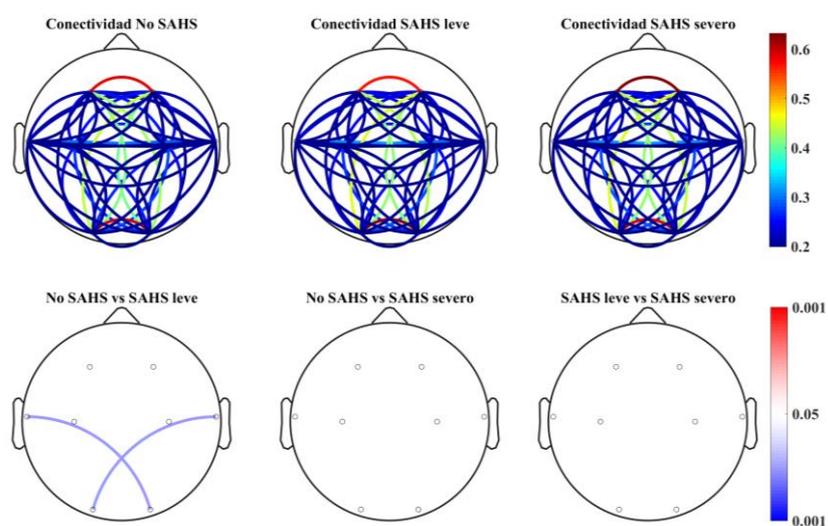


Figura 46.- Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda δ . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.

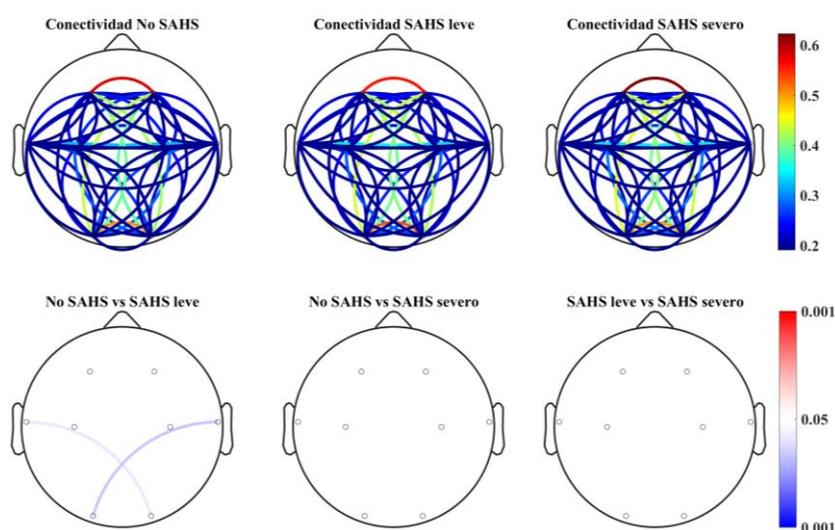


Figura 47.- Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda θ . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.

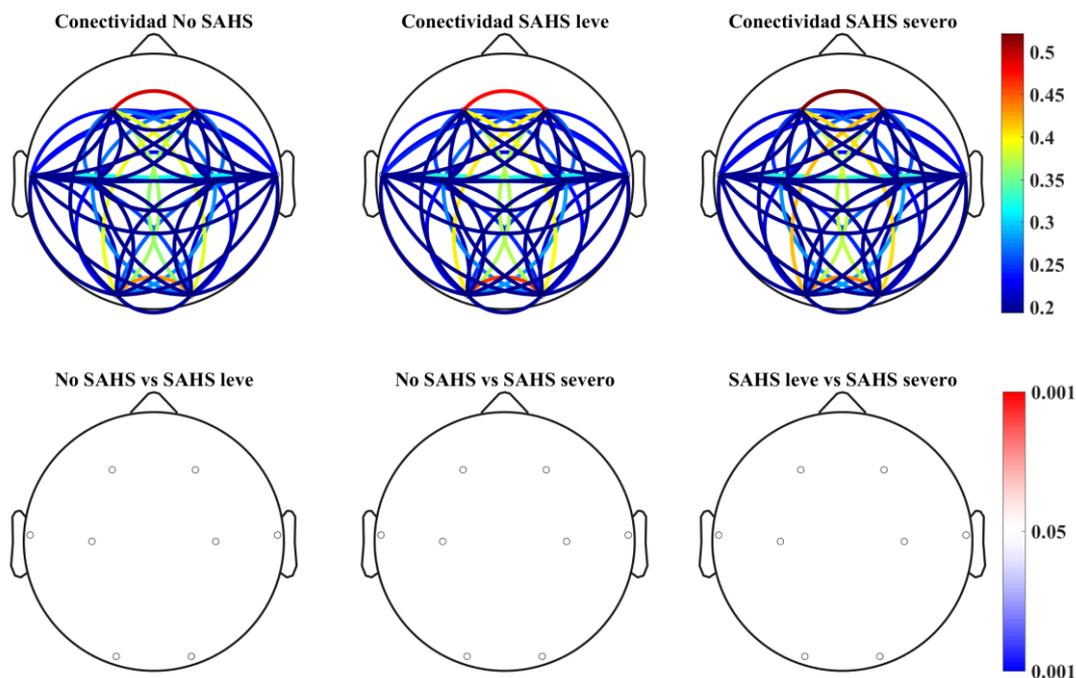


Figura 48.- Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda α . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.

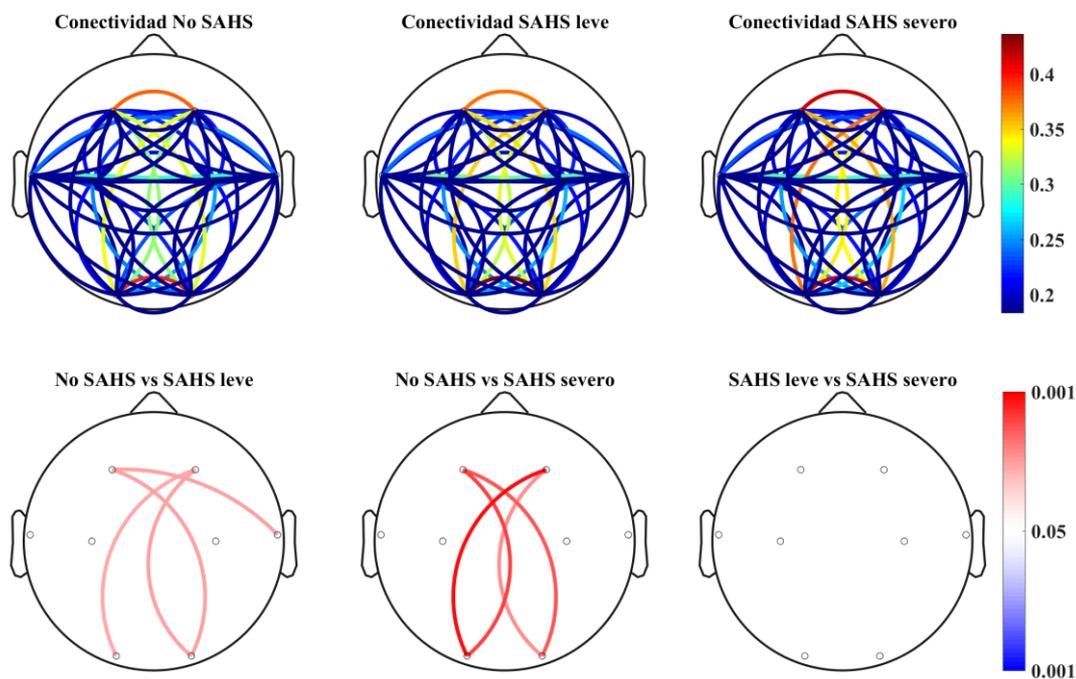


Figura 49.- Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda β_1 . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.

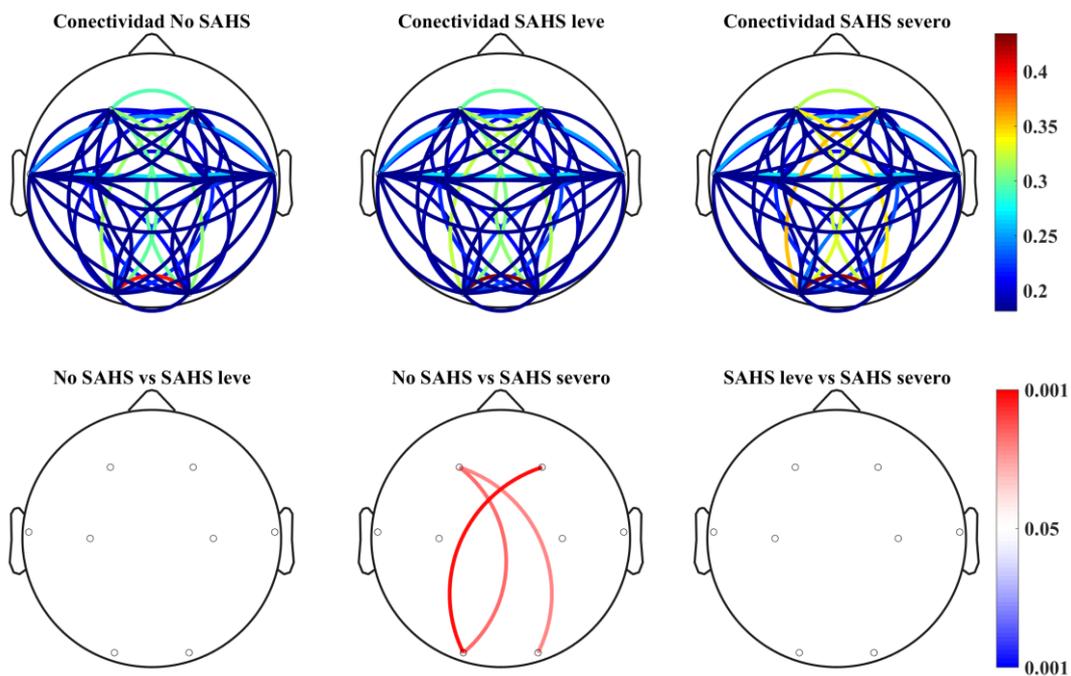


Figura 50.- Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda β_2 . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.

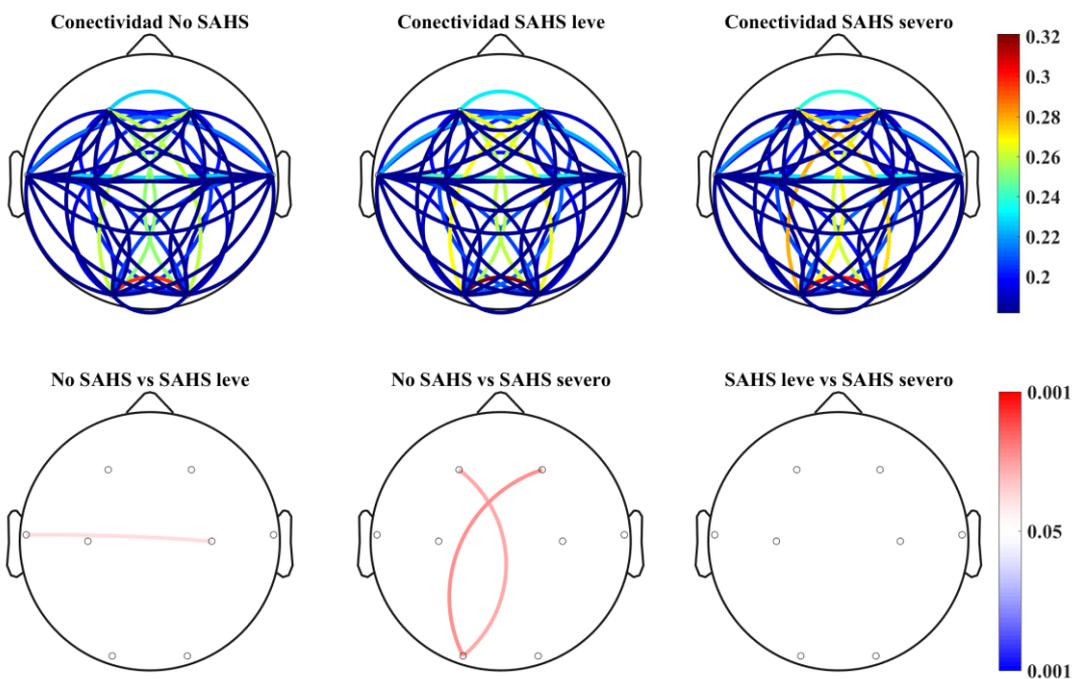


Figura 51.- Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda γ . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.

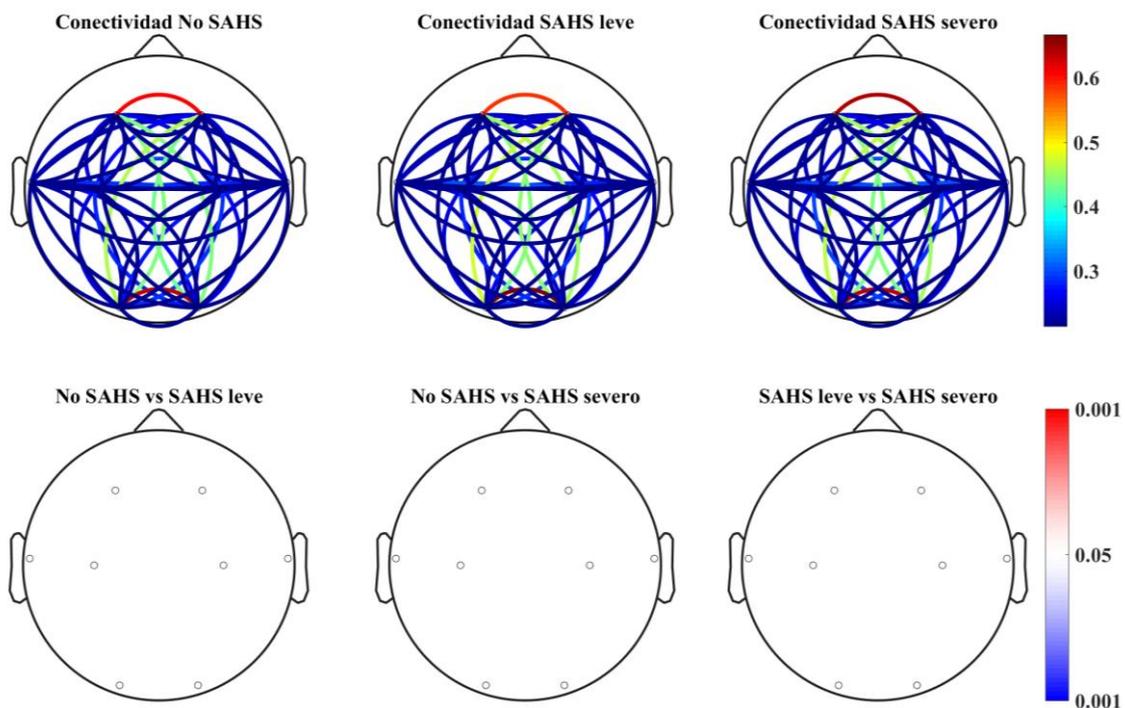


Figura 52.- Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda 0.5-2 Hz. Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.

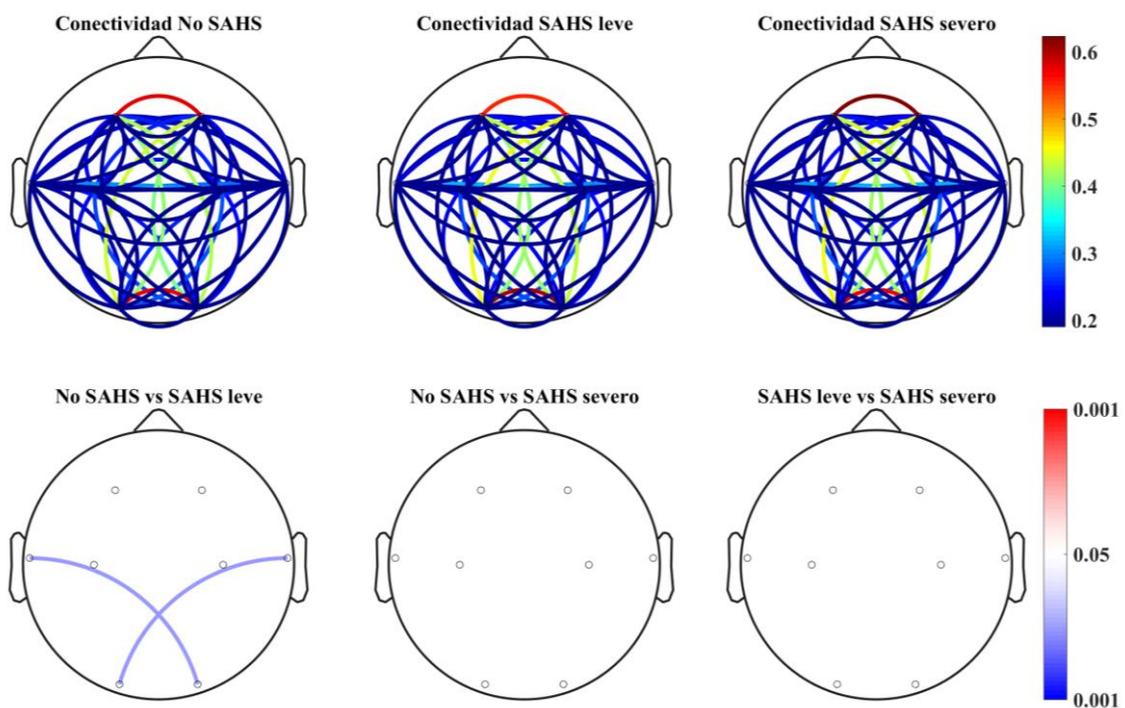


Figura 53.- Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda 2-2.7 Hz. Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.

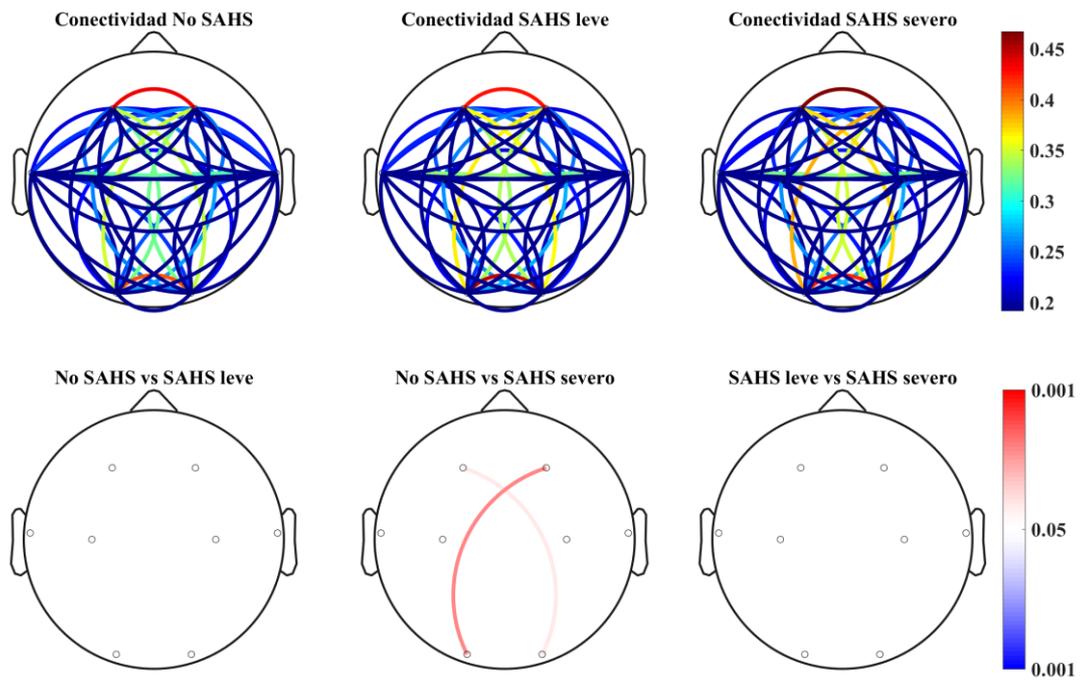


Figura 54.- Resultados obtenidos para el análisis de conectividad en la banda σ . Arriba, promedio de las conexiones por grupos. Abajo, resultados del test estadístico tras aplicar FDR.

CAPITULO 8. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

8.1. INTRODUCCIÓN	80
8.2. DISCUSIÓN	80
8.2.1. ANÁLISIS DE LAS DENSIDADES ESPECTRALES DE POTENCIA	80
8.2.2. ANÁLISIS A NIVEL DE SENSOR	81
8.2.3. ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD	84
8.3. LIMITACIONES	86

8.1. INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se va a realizar una discusión de los resultados que se han expuesto a lo largo del capítulo anterior. Esta discusión se basará tanto en el análisis de los resultados obtenidos para cada uno de los niveles del estudio, así como en comparaciones con los resultados obtenidos en estudios previos expuestos en el capítulo 4. En primer lugar, se analizarán los resultados obtenidos para las comparaciones entre las PSDs, después se discutirán los resultados a nivel de sensor y, posteriormente, se comentarán los resultados a nivel de conectividad funcional. Finalmente, se exponen en este capítulo las limitaciones del presente estudio.

8.2. DISCUSIÓN

El análisis de la enfermedad del SAHS en niños mediante el empleo del EEG es un tema relativamente inexplorado. Por este motivo, como ya se comentó en el capítulo de la situación actual, se han recogido estudios que analizan el EEG en niños con SAHS, pero también estudios en adultos, así como estudios que analizan el EEG en sueño en sujetos sanos o con otras patologías distintas a la enfermedad del SAHS, con el fin de comparar estos estudios con el presente TFM.

8.2.1. ANÁLISIS DE LAS DENSIDADES ESPECTRALES DE POTENCIA

Como se ha podido ver en la exposición de los resultados obtenidos para el análisis de las PSDs, existen ciertas diferencias importantes entre las distribuciones de potencia de los tres grupos considerados en el estudio. La diferencia visual más notable entre las PSDs es la diferencia de amplitud en torno a 1 Hz, de modo que los sujetos con mayor severidad de IAH presentan mayor actividad en torno a esas frecuencias. Las diferencias en la forma de las PSDs muestran que los sujetos sanos tienen un espectro más uniforme, lo cual justifica el cálculo de la *SE* en ese rango de frecuencias. La *RP* se basa en las amplitudes de la PSD normalizada para los distintos rangos de frecuencia en la que se evalúa. Las diferencias estadísticamente significativas observadas entre los tres grupos en el rango 2-2.7 Hz se han obtenido al comparar los valores de amplitud de la PSD entre los tres grupos, por ello está justificado el uso de *RP* para caracterizar esa banda. Al haber utilizado el test de Kruskal-Wallis para buscar estas diferencias, no podemos saber entre qué grupos existen esas diferencias, lo cual justifica el empleo de la *RP* para analizar esas frecuencias.

Es importante destacar las diferencias obtenidas entre las PSDs al realizar la visualización en el rango de 8-22 Hz. Se ha visto como en el rango de 9-13 Hz la PSD de los sujetos no SAHS, que hasta llegar a estas frecuencias tomaba valores próximos a los otros grupos, sufre un incremento de la actividad. Dentro de esas frecuencias se producen los *spindles*. Estos resultados podrían indicar que los niños con SAHS ven

alterada la actividad *spindle*, igual que se observó en estudios previos con adultos con SAHS (Carvalho *et ál.*, 2014; Purcell *et ál.*, 2017; Saunamäki *et ál.*, 2017; Yetkin & Aydogan, 2018) así como en sujetos con esquizofrenia (Manoach *et ál.*, 2016) y trastorno depresivo (Plante *et ál.*, 2013).

8.2.2. ANÁLISIS A NIVEL DE SENSOR

El análisis de los parámetros elegidos a nivel de sensor ha permitido comprobar que las diferencias *a priori* observadas entre las PSDs de los grupos son realmente significativas, obteniéndose diferencias entre grupos para todos los parámetros analizados, en mayor o menor medida.

Se ha obtenido en el estudio que las diferencias significativas más marcadas aparecen al realizar comparaciones entre sujetos sanos y sujetos con SAHS severo. Destaca entre los resultados al comparar dichos grupos que, conforme aumenta la severidad de SAHS, se observa un descenso claro de la *MF*, así como para la *SE* en el espectro completo y especialmente en la banda de 0.5-2 Hz. Las diferencias más notables entre el grupo no SAHS y el SAHS leve se han visto para la *RP* en la banda γ y en la banda de 2-2.7 Hz. La comparación entre los dos grupos de severidad de SAHS es la que menos diferencias arroja. También es importante destacar que en gran parte de las diferencias significativas obtenidas estaban implicados los canales temporales.

Los resultados de *RP* en las bandas clásicas han mostrado las diferencias más marcadas entre el grupo no SAHS y el grupo SAHS leve en la banda γ para los canales centrales, temporales y O2, debido a un aumento de *RP* en el grupo de SAHS leve. Estos resultados son algo contradictorios, dado que no parecen seguir una evolución con el IAH. Quizás esa contradicción se deba a la dependencia de los *p*-valores de test estadístico con el número de sujetos, ya que el grupo de SAHS severo tiene un número de sujetos reducido en comparación con el resto, lo cual podría estar sesgando los resultados. Por tanto, un incremento de la población en este grupo sería necesario para poder confirmar que la potencia en las frecuencias más altas aumenta con el IAH. También es importante destacar las diferencias observadas en la banda θ , donde se observa un descenso de *RP* en los canales temporales para el grupo de SAHS severo. Al considerar la banda δ (0.5-4 Hz), no aparecen diferencias significativas, si bien en la representación de los valores promedio se aprecia una tendencia a que la potencia en la banda δ aumente para el grupo de SAHS severo. Estos resultados también serían coherentes con una lentificación del espectro con el incremento de IAH, al igual que ocurría en la visualización de las PSDs. Esta lentificación podría estar ligada a la fragmentación del sueño que sufren los sujetos del grupo SAHS severo, ya que durante la fase REM, según la AASM, destacan los ritmos entre 2 y 6 Hz, mientras que en las fases iniciales de NREM es más frecuente encontrar ritmos δ (0.5-4 Hz) (Iber *et ál.*, 2007). Otros estudios previos han mostrado que ciertas patologías como la enfermedad de Alzheimer (Hornero *et ál.*, 2008; Poza *et ál.*, 2008) o la enfermedad de Asperger (Lázár *et ál.*, 2010) también provocan una lentificación en la actividad cerebral de los sujetos que la padecen.

Tras separar el análisis de la banda δ en las bandas de 0.5-2 Hz y de 2-2.7 Hz se ha podido apreciar mejor las diferencias presentes a bajas frecuencias. Los resultados de *RP* en la banda de 0.5-2 Hz muestran un aumento de potencia de los SAHS severo para los canales temporales, C4 y O2 al compararlos con los no SAHS, lo cual vuelve a reflejar la lentificación del espectro con el aumento de IAH. La banda de 2-2.7 Hz muestra diferencias significativas al comparar los sujetos sanos con los dos grupos de severidad debido a un aumento de *RP* en los no SAHS. Estas diferencias muestran que los resultados significativos al comparar las PSDs de los tres grupos se obtenían a causa de una menor *RP* en los grupos de SAHS comparado con los valores de los sujetos no SAHS, demostrándose así la utilidad del análisis seguido considerando esta sub-banda para caracterizar las diferencias entre grupos. El hecho de que la sub-banda de 0.5-2 Hz muestre un aumento de la actividad oscilatoria cerebral en los sujetos con SAHS severo, mientras que en la banda de 2-2.7 Hz la potencia se vea reducida podría indicar que el rango de la banda δ es demasiado extenso para el análisis. La AASM indica que una fase del sueño se debe marcar como N3 cuando predomine la actividad entre 0.5 y 2 Hz, mientras que la fase REM destaca por ondas entre 2 y 6 Hz (Iber *et ál.*, 2007). Por tanto, los resultados parecen reflejar que, a lo largo de la noche, los sujetos con SAHS han permanecido más tiempo en la fase N3. Por otro lado, los sujetos sin la enfermedad permanecen más tiempo en la fase REM, lo cual está relacionado directamente con la fragmentación del sueño en los sujetos SAHS, así como con la lentificación comentada anteriormente. Sería adecuado analizar el tiempo que cada grupo permanece en cada una de las fases del sueño para poder ampliar estos resultados y sacar conclusiones aún más robustas. Todos estos resultados, no obstante, muestran la utilidad del análisis del EEG sueño en las frecuencias más bajas.

Los resultados obtenidos para la *MF* reflejan una clara lentificación del espectro para el grupo de SAHS severo conforme aumenta el IAH, tomando para todos los grupos valores entre 1 y 2 Hz. Estos resultados son coherentes con lo obtenido al analizar las PSDs y con lo comentado para la *RP* en la banda δ , debido a que durante el sueño la mayor parte de la actividad cerebral se concentra en bajas frecuencias (Sörnmo & Laguna, 2005). Al igual que ocurría con la *RP* a bajas frecuencias, la lentificación del espectro podría estar relacionada con la fragmentación del sueño que sufren los sujetos con SAHS. Los *arousals* que tienen lugar en la actividad cerebral de los niños que padecen la enfermedad dan lugar a una fragmentación del sueño. Esta fragmentación provoca que los niños no pasen por todas las fases del sueño (Lopez-Jiménez *et ál.*, 2008). Las fases NREM (especialmente N3) presentan una actividad más lenta que la fase REM (Sörnmo & Laguna, 2005). La lentificación observada para los sujetos con SAHS severo podría deberse entonces a una mayor permanencia a lo largo de la noche en fases NREM, mientras que los sujetos no SAHS alcanzarían la fase REM en más ocasiones. Esto explicaría el aumento de la actividad cerebral en la banda δ para los SAHS severo, con el correspondiente desplazamiento de la *MF* observado.

Al igual que ha ocurrido en el análisis de la *MF*, los valores de *SE* obtenidos han sido menores conforme aumenta el IAH, con un descenso de *SE* marcado en el grupo de SAHS severo. Este resultado indica una disminución de la irregularidad de la señal

conforme aumenta el nivel de SAHS. La disminución de la irregularidad junto con el nivel de la enfermedad es una característica común con otras patologías. En este sentido, existen estudios previos que han mostrado un descenso de irregularidad en la actividad cerebral al aumentar la severidad de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer tanto en señales MEG (Bruña *et ál.*, 2012; Hornero *et ál.*, 2008, 2009; Poza *et ál.*, 2007; Poza, Hornero, Escudero, *et ál.*, 2008) como en EEG (Abásolo *et ál.*, 2005; Hornero *et ál.*, 2009). Estas reducciones en la irregularidad del EEG con el aumento de la severidad podrían deberse nuevamente al menor número de cambios entre fases que experimentan los sujetos con SAHS, lo que implica menores cambios en los eventos electroencefalográficos asociados a las fases del sueño. La pérdida de irregularidad en la actividad EEG también se ha observado en la banda de interés de 0.5-2 Hz elegida en base a los resultados visuales de las PSDs, lo cual sugiere el potencial de la *SE* para diferenciar entre los grupos de severidad, especialmente entre el grupo no SAHS y el grupo SAHS severo.

En lo referente a la *SEF* al 95% esta medida es una de las que menos diferencias ha mostrado entre los sujetos. Esto podría indicar que no hay demasiadas diferencias en el ancho de banda de los espectros de potencia, lo cual es coherente con los resultados observados al visualizar las PSDs. Solamente han aparecido diferencias significativas entre los sujetos no SAHS y SAHS leve para los canales temporales y entre los dos grupos de SAHS para el canal T3. Todas las diferencias son debidas a aumentos de la *SEF* al 95% en el grupo SAHS leve. Al igual que ocurría al analizar la *RP* en la banda γ , parece producirse un sesgo en los resultados debido a la dependencia de los *p*-valores de test estadístico con el número de sujetos, el cual es inferior en el grupo de mayor severidad.

Para la *WD* se han obtenido las diferencias significativas más marcadas en los canales temporales entre el grupo no SAHS y SAHS leve, debido a una reducción de *WD* en el segundo grupo, así como entre los SAHS leve y los SAHS severo para los canales temporales y centrales. Sin embargo, al promediar y representar los datos mediante *violin plots*, la tendencia que se observa es de un incremento general de *WD* para el grupo de SAHS severo. Este incremento de *WD* en los SAHS severo implicaría que los registros de EEG presentan una PSD que difiere en mayor medida de la distribución uniforme para los sujetos conforme aumenta el IAH, es decir, presentan mayor desequilibrio. Estas conclusiones irían en concordancia con los resultados obtenidos para la *SE* donde se mostraba un decremento de irregularidad. No obstante, parece haber una contradicción con las diferencias significativas debidas a la reducción de los SAHS leve con respecto a los no SAHS en algunas zonas, lo que indicaría menor desequilibrio en los SAHS leve. Posiblemente sería necesario aumentar los enfoques analíticos para tratar de profundizar aún más en este aspecto, así como un incremento de sujetos en el grupo de SAHS severo, al igual que ocurría con la *SEF*.

En lo relativo a estudios previos que analizaban el SAHS en adultos, los resultados del presente TFM son coherentes con los obtenidos por Morisson *et ál.* (1998), que también observaron la lentificación del EEG con el IAH, con mayor actividad en la banda δ en los sujetos con SAHS. Otro estudio que refuerza las

conclusiones extraídas de los resultados obtenidos es el llevado a cabo por Jones *et ál.* (2014), que observaron que los sujetos con SAHS pasan mayor tiempo en N1, posiblemente debido a los *arousals*. También este estudio concuerda con los resultados obtenidos en la banda γ para la *RP*, dado que observaron tendencias a que la potencia en esa banda fuera mayor en las zonas temporales. En la banda δ también encontraron diferencias de potencia en los sujetos SAHS, las cuales no se han observado en este estudio, probablemente debido a la diferencia en el rango que consideraron para δ (1-4.5 Hz, a diferencia del rango 0.5-4 Hz considerado en el presente estudio para esa banda). No obstante, esas diferencias se vieron en los electrodos parietales (no disponibles en este estudio). Además, solamente contaban con 9 sujetos para cada grupo, diferenciando únicamente entre SAHS y no SAHS, pudiendo limitar todo ello sus resultados.

Liu *et ál.* (2016) observaron un aumento de los *arousals* a lo largo de la noche conforme aumentaba el IAH en niños con SAHS. Yang *et ál.* (2012), por su parte, encontraron cambios en la potencia del EEG debidos a los *arousals*. Los resultados obtenidos por Bandla & Gozal (2000) también mostraban aumentos de la potencia en las bandas δ y θ tras producirse los *arousals*. Los resultados de estos estudios consolidan la idea de que el SAHS provoca fragmentación del sueño, relacionándose así los resultados de dichos estudios con los presentes, de modo que la lentificación observada en el EEG de los sujetos SAHS está relacionada con la permanencia en distintas fases para cada uno de los grupos.

En el estudio llevado a cabo por Yang *et ál.* (2010) no se encontró ninguna diferencia en la potencia relativa analizando el registro a lo largo de toda la noche, a diferencia de los cambios observados en este estudio. Esto puede deberse a que, en dicho estudio, el número de sujetos de todos los grupos era mucho más reducido que en la base de datos considerada y, además, el grupo compuesto por sujetos con un IAH < 1 estaba formado por niños que presentaban ronquidos, a diferencia de la población de este TFM que está formada por población general. Además, Yang *et ál.* (2010) no analizaron la banda γ , que es la banda que más diferencias ha arrojado en el análisis de las bandas clásicas. Para finalizar la discusión basada en el análisis espectral, se ha observado que las alteraciones provocadas en la banda θ , así como en las dos sub-bandas dentro de δ , son coherentes con los resultados obtenidos por Chervin *et ál.* (2004), que observaron que la variación de potencia en esas bandas dejaba de aparecer tras someter a los niños a la operación de adenotonsilectomía. Estos resultados remarcan las alteraciones provocadas por el SAHS en las bandas de baja frecuencia.

8.2.3. ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD

El análisis de conectividad cerebral en la enfermedad de SAHS en las bandas de frecuencia clásicas ha reflejado diferencias significativas entre grupos para todas las bandas analizadas, a excepción de α . El análisis de la sub-banda de 0.5-2 Hz tampoco ha presentado diferencias en la conectividad entre los grupos, mientras que la sub-banda de 2-2.7 Hz sí ha mostrado diferencias, al igual que ha ocurrido para la banda *spindle*.

Se ha obtenido en el estudio que las diferencias significativas para bajas frecuencias ocurren entre el grupo no SAHS y el grupo SAHS leve únicamente, mientras que para altas frecuencias aparecen al comparar los no SAHS con los dos grupos de severidad. La tendencia observada en base a las diferencias significativas obtenidas es de un descenso de conectividad para las bandas de bajas frecuencias con el IAH, frente a un aumento en las bandas de altas frecuencias. La banda β_1 es la que más diferencias ha mostrado, especialmente entre sujetos no SAHS y SAHS severo. Es interesante destacar que dentro de esta banda se encuentran los *spindles* rápidos, que ocupan el rango de 13-16 Hz (Purcell *et ál*, 2017). También se ha obtenido que, para bajas frecuencias, todas las diferencias significativas se dan en conexiones interhemisféricas entre las zonas temporal y occipital, mientras que para altas frecuencias son más abundantes las diferencias interhemisféricas entre las zonas frontal y occipital. También se han observado algunas diferencias significativas intrahemisféricas únicamente en altas frecuencias, lo cual puede deberse a la importancia del papel que juegan las altas frecuencias en las conexiones a corta distancia (Greenblatt *et ál*, 2012). Estos resultados parecen mostrar que la alteración en la conectividad cerebral provocada por el SAHS es mayor en las bandas de altas frecuencias, afectando especialmente a las conexiones entre los hemisferios cerebrales. Un incremento en el número de sujetos del grupo con $IAH \geq 5$ podría ayudar a obtener resultados más robustos, especialmente a bajas frecuencias, de modo que se refleje un descenso claro de la conectividad intrahemisférica con el aumento de IAH.

Algunos de los estudios previos que analizaron la conectividad en el EEG de sueño para patologías distintas al SAHS muestran ciertas similitudes con los resultados obtenidos. El estudio llevado a cabo por Buckley *et ál*. (2015) también observó incrementos de conectividad para los niños con autismo en la banda β dentro de la fase SWS. Al igual que ocurre con los niños autistas, la permanencia durante una mayor proporción del tiempo en la fase N3 para los sujetos con SAHS podría estar implicada en los aumentos de conectividad observados para la banda β conforme aumentaba el IAH. Por otra parte, el estudio de Lázár *et ál*. (2010) mostró en niños con síndrome de Asperger resultados similares a los obtenidos en este estudio para bajas frecuencias, con descensos de *MSCOH* para esas bandas.

Los resultados de la banda *spindle* han reflejado un aumento de la conectividad para los sujetos con SAHS severo. Las diferencias surgidas en esta banda podrían estar ligadas a los descubrimientos realizados en varios estudios previos, que mostraban alteraciones de la actividad *spindle* en los sujetos con SAHS, como ya se observó en la visualización de las PSDs. Los estudios de Saunamäki *et ál*. (2017), Yetkin & Aydogan (2018) y Carvalho *et ál*. (2014) mostraron alteraciones con el SAHS, tanto en la densidad de los *spindles*, como en la frecuencia de mismos, de modo que los sujetos con SAHS mostraban *spindles* más lentos que los sujetos no SAHS. Estos resultados podrían indicar que la reducción de la actividad oscilatoria en esta banda, junto con una lentificación de esas oscilaciones, derive en una mayor sincronización en los *spindles*, mientras que en el caso de los sujetos sanos se produzca una mayor cantidad de ráfagas de actividad *spindle* con una menor sincronización entre las zonas cerebrales. De la

misma forma, la reducción de *spindles* rápidos en los SAHS severo justificaría el aumento de conectividad con la patología en la banda β_1 , dentro de la cual están contenidos ese tipo de *spindles*.

El estudio llevado a cabo por Swarnkar *et ál.* (2007) es el único estudio encontrado que analiza la conectividad funcional en sujetos con SAHS. En este estudio mostraron que se producía un descenso de la sincronización en la actividad cerebral cuando el sujeto pasaba de la fase NREM a la fase REM. Como ya se ha comentado anteriormente, la fragmentación del sueño en los sujetos con SAHS parece provocar que estos sujetos se encuentren la mayor parte del tiempo en la fase NREM, dando lugar a que no alcancen la fase REM en tantas ocasiones como los sujetos sanos. Los sujetos no SAHS, por su parte, experimentarían más cambios entre NREM y REM, lo que podría explicar el descenso de conectividad observado en las altas frecuencias. Por otra parte, Swarnkar *et ál.* (2007) también encontraron un descenso de la conectividad al producirse eventos de apnea/hipopnea y eventos de *arousals*. Como es de esperar, conforme aumenta el IAH los sujetos con mayor severidad reflejan una mayor cantidad de estos eventos, lo que podría explicar el descenso de conectividad con el IAH para bajas frecuencias. Es importante destacar que los resultados obtenidos por Swarnkar *et ál.* (2007) consideraban únicamente conexiones intrahemisféricas, además de emplear solamente dos canales centrales, una base de datos reducida (11 sujetos SAHS frente a 7 no SAHS), y una población adulta. No obstante, los resultados de dicho estudio, en conjunto con los obtenidos en el presente TFM aportan indicios científicos de las alteraciones provocadas en las conexiones cerebrales funcionales (principalmente intrahemisféricas) a causa de los eventos que tienen lugar durante el sueño en los sujetos que padecen SAHS.

Finalmente, cabe destacar que no se ha encontrado ningún estudio que llevase a cabo un análisis de las alteraciones provocadas por el SAHS en la conectividad funcional infantil del EEG durante el sueño. En este sentido, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, este estudio supone la primera investigación de los cambios en la conectividad funcional provocados por el SAHS en población infantil.

8.3. LIMITACIONES

Para terminar con la discusión es importante señalar una serie de limitaciones presentes en el estudio realizado. Una de las más importantes encontradas a la hora de llevar a cabo el presente TFM es, como ya se ha ido comentando a lo largo de la discusión, el reducido número de sujetos del grupo SAHS severo, el cual está notablemente desequilibrado en relación al número de sujetos de los otros dos grupos. Este hecho era esperable dado que al elegir la población para el estudio se partía sobre población general en lugar de sintomática. No obstante, aunque el empleo de población sintomática aumenta el número de sujetos que padecen la enfermedad, los sujetos incluidos dentro del grupo no SAHS padecerían síntomas del mismo. Estos síntomas podrían estar alterando la actividad cerebral en cierta medida, sin poder considerar a estos sujetos como controles puros.

Otra limitación encontrada al realizar el estudio es el hecho de no disponer del hipnograma para cada uno de los sujetos. La mayoría de los estudios que analizan el EEG en sueño considera las fases por separado para el análisis, y muchos de los resultados obtenidos parecen estar relacionados con la actividad en cada una de las diferentes fases, si bien las fases del sueño no estaban marcadas para la base de datos empleada en este TFM. A pesar de ello, el enfoque seguido para el estudio ha permitido caracterizar las alteraciones que provoca el SAHS en el EEG de forma general a lo largo de la noche.

Los análisis de conectividad requieren de un número elevado de canales para obtener resultados robustos. Sin embargo, en la enfermedad del SAHS la práctica clínica establece que durante la PSG se registren un número reducido de canales, de modo que muchos estudios de sueño emplean un número menor al utilizado. En este estudio se ha empleado el máximo número de canales disponibles, contando con un total de 8 para analizar la conectividad.

Para finalizar, hay que destacar que algunas medidas de conectividad como la *MSCOH* pueden ver alterados sus resultados a causa de los efectos de conducción de volumen, los cuales son consecuencia de la mezcla de fuentes en el EEG, limitando la interpretabilidad neurofisiológica de los análisis (Greenblatt *et ál*, 2012; van Mierlo *et ál*, 2014).

CAPITULO 9. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

9.1. INTRODUCCIÓN	90
9.2. OBJETIVOS ALCANZADOS	90
9.3. CONTRIBUCIONES DEL ESTUDIO	91
9.4. CONCLUSIONES	91
9.5. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	92

9.1. INTRODUCCIÓN

En el primer capítulo de esta memoria se han establecido los objetivos específicos necesarios para la realización del estudio. En primer lugar, se va a comprobar el grado de cumplimiento de dichos objetivos. A continuación, se enumeran las contribuciones que aporta el estudio al campo de la enfermedad del SAHS pediátrica. Posteriormente, se exponen las conclusiones extraídas del trabajo realizado. Por último, se van a comentar posibles líneas futuras del estudio que pudiesen complementar los resultados obtenidos y ampliarlos.

9.2. OBJETIVOS ALCANZADOS

Mediante el presente TFM se ha analizado la actividad electroencefalográfica registrada durante el sueño en 294 niños separados en tres grupos de severidad de SAHS, aplicando diversos parámetros espectrales, junto con una medida de conectividad funcional. Para poder llevar a cabo este estudio, se establecieron unos objetivos específicos en el Capítulo 1. Por lo tanto, vamos a evaluar el grado de cumplimiento de los mismos tras finalizar el estudio:

- Objetivo específico 1. Se ha llevado a cabo una búsqueda tanto de artículos de investigación como de referencias bibliográficas relacionadas con el análisis de señales de electroencefalografía en sueño, tanto para sujetos sanos como para sujetos con SAHS u otras patologías diferentes. En base a esta búsqueda se pudo extraer toda la información necesaria sobre los parámetros empleados en el estudio.
- Objetivo específico 2. Se ha llevado a cabo un pre-procesado de los registros de EEG para poder calcular los parámetros adecuadamente. Se ha realizado un remuestreo de las señales a 200 Hz, seguido de un re-referenciado promedio de todos los canales. Se ha filtrado la señal posteriormente mediante un filtro FIR entre 0.5 y 98 Hz, junto con un filtro de ranura para eliminación de la interferencia de red. Cada uno de los registros se ha dividido en épocas de 30 s, eliminándose aquellas épocas que contenían artefactos mediante el diseño de un protocolo de rechazo de artefactos.
- Objetivo específico 3. Se han promediado las PSDs, normalizado de 0.5 a 70 Hz y representado para cada uno de los grupos. Después se han seleccionado y aplicado 5 parámetros espectrales para realizar un análisis a nivel de sensor, seguido de la selección y aplicación de una medida de coherencia para analizar la conectividad funcional entre sensores.
- Objetivo específico 4. Se han analizado las distribuciones espaciales de los datos mediante la representación promedio para cada canal en cada uno de los grupos, así como las distribuciones de los datos para cada sujeto mediante

violin plots. Posteriormente, se ha aplicado un test estadístico ANCOVA para evaluar las diferencias en las distintas bandas de frecuencia seleccionadas entre grupos de distinta severidad de SAHS. Una vez obtenidos todos los resultados del estudio, se han analizado para las medidas consideradas y se han comparado con los hallazgos de estudios previos para poder discutir la coherencia de los resultados obtenidos.

9.3. CONTRIBUCIONES DEL ESTUDIO

Una vez finalizado el estudio, es importante destacar las contribuciones que el trabajo aporta al campo de investigación en cuestión, las cuales se enumeran a continuación:

- En primer lugar, se han encontrado dos bandas de interés en las cuales el análisis espectral parece caracterizar mejor que en las bandas clásicas las alteraciones cerebrales causadas por la enfermedad del SAHS pediátrica. Estas bandas son la banda de 0.5-2 Hz, la cual se ha obtenido de forma cualitativa al observar diferencias entre las PSDs de los distintos grupos en ese rango, y la banda de 2-2.7 Hz, obtenida de forma cuantitativa al evaluar mediante un análisis estadístico los valores de las PSDs de los distintos grupos.
- Además de las dos bandas de frecuencias encontradas, el análisis espectral llevado a cabo aporta información a mayores a un campo relativamente inexplorado como es el estudio de la actividad del EEG durante en niños que padecen la enfermedad del SAHS.
- Por último, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, el presente TFM supone la primera investigación de los cambios en la conectividad funcional del EEG provocados por la enfermedad del SAHS en población infantil. Este análisis apunta a que las alteraciones a causa del SAHS dan lugar a aumentos de conectividad en altas frecuencias junto con descensos a bajas frecuencias durante el sueño al comparar con sujetos que no padecen la enfermedad.

9.4. CONCLUSIONES

En base al trabajo desarrollado a lo largo de este TFM, se extraen las siguientes conclusiones:

- I. Las principales diferencias obtenidas en el estudio se han obtenido entre el grupo no SAHS y el grupo SAHS severo. Además, algunas medidas como la *SEF* y la *WD* también podrían haber presentado esas diferencias, si bien

parecen estar limitadas por el reducido número de sujetos contenidos en la base de datos con $IAH \geq 5$.

- II. El análisis espectral ha revelado mediante los resultados de la *MF* y la *RP* una lentificación del espectro en los sujetos con SAHS, que parece estar ligada a la fragmentación del sueño provocada por los *arousals* de tipo respiratorio. Los resultados de la *SE* han mostrado un descenso marcado en la irregularidad de la señal con el SAHS, de modo que el EEG se vuelve más regular conforme aumenta el IAH.
- III. El análisis para las diferentes bandas de frecuencia ha mostrado que las principales alteraciones en el EEG provocadas por el SAHS en niños se producen a bajas frecuencias, remarcando la importancia de analizar las frecuencias más bajas en rangos más estrechos, en lugar de analizar todo el rango de frecuencias para la banda δ .
- IV. Los resultados obtenidos en el análisis de conectividad mediante la *MSCOH* han mostrado un descenso claro de conectividad en bajas frecuencias, junto con un aumento en altas frecuencias, observándose las principales diferencias en la banda β_1 . También se ha observado que las alteraciones en la conectividad funcional provocadas por el SAHS tienen mayor influencia en conexiones intrahemisféricas.

9.5. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Uno de los primeros pasos a seguir para continuar la línea de la investigación sería sin duda la búsqueda de más sujetos pediátricos que presenten SAHS severo para poder caracterizar mejor las alteraciones que el SAHS provoca en la actividad cerebral.

La base de datos empleada en el estudio cuenta con información relativa a test neurocognitivos realizados a los sujetos. Sería interesante continuar el análisis buscando correlaciones entre los resultados obtenidos y los resultados de dichos tests, así como ampliar el estudio analizando los *spindles*, que han demostrado en otros estudios estar fuertemente ligados con la actuación cognitiva de los niños (Bandla & Gozal, 2000; Manoach *et ál*, 2016; Purcell *et ál*, 2017). De esta forma, se podría investigar las causas ligadas a la afección cognitiva presente en los niños con SAHS.

En base a los resultados obtenidos, donde se aprecia la importancia de las frecuencias más bajas para caracterizar el SAHS, podría ser interesante repetir el estudio mediante el empleo de la transformada wavelet continua para el análisis, lo que permitiría aumentar la resolución espectral a muy baja frecuencia, y considerar frecuencias por debajo de 0.5 Hz.

Otra línea futura que ampliaría el enfoque de los resultados obtenidos sería obtener una estratificación de las fases del sueño. Si bien hay métodos automáticos para

realizar la clasificación de las fases, los resultados que obtienen esos estudios no son lo suficientemente precisos como para poder emplear este tipo de clasificación. Por ello, lo más adecuado sería la anotación de cada una de las fases por parte de un experto cualificado.

Además de conseguir la anotación de cada una de las fases del sueño, se podría llevar a cabo una búsqueda y análisis de los eventos de apnea/hipopnea, así como de los *arousals* presente en los registros. En base a toda esa información se podría profundizar en mayor medida en el estudio de la fragmentación del sueño que el SAHS provoca en el EEG de los niños.

Por último, se podría aumentar el análisis de conectividad con medidas de sincronización y similitud no afectadas por los efectos de conductividad de volumen, complementarias a la medida de coherencia utilizada en este estudio, para caracterizar mejor las alteraciones provocadas en la conectividad funcional cerebral de los niños que padecen SAHS. También se podría corroborar los resultados con un estudio a nivel de fuente.

Apéndice A. GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

AASM: Academia Americana de Medicina del Sueño (*American Academy of Sleep Medicine*).

A/D: Analógico/Digital.

ANCOVA: Análisis de la Covarianza (*ANalysis Of COVariance*).

ANOVA: Análisis de la Varianza (*ANalysis Of Variance*).

ATS: Sociedad Torácica Americana (*American Thoracic Society*).

BMI: Índice de Masa Corporal (*Body Mass Index*).

CPAP: Presión Continua Positiva en la Vía Aérea (*Continuous Positive Airway Pressure*).

ECG: Electrocardiograma.

EDF: Formato de Datos Europeo (*European Data Format*).

EEG: Electroencefalografía.

EMG: Electromiograma.

EOG: Electrooculograma.

FDR: *False Discovery Rate*.

FIR: Respuesta Finita al Impulso (*Finite Impulse Response*).

fMRI: Imagen por Resonancia Magnética funcional (*functional Magnetic Resonance Imaging*).

IAH: Índice de Apnea-Hipopnea.

LS: Sueño Ligerero (*Light Sleep*).

MEG: Magnetoencefalografía.

MF: Frecuencia Mediana (*Median Frequency*).

MSCOH: Magnitud al Cuadrado de la Coherencia (*Magnitude Squared Coherence*).

NREM: No Movimiento Rápido de Ojos (*No Rapid Eye Movement*).

PET: Tomografía por Emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography*).

PSD: Densidad Espectral de Potencia (*Power Spectral Density*).

PSG: Polisomnografía.

REM: Movimiento Rápido de Ojos (*Rapid Eye Movement*).

RP: Potencia Relativa (*Relative Power*).

SAHS: Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño.

SE: Entropía Espectral (*Spectral Entropy*).

SEF: Frecuencia Espectral Límite (*Spectral Edge Frequency*).

SpO₂: Saturación del Oxígeno en sangre.

SWS: Sueño de ondas lentas (*Slow Wave State*).

TFM: Trabajo Fin de Máster.

WD: Distancia de Wootters (*Wootters Distance*).

Apéndice B. DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Este apartado está dedicado a resumir las contribuciones científicas en las que ha participado el autor a lo largo de la realización del Máster y que están relacionadas con el ámbito de estudio del TFM. En primer lugar, se destaca una comunicación en la que se incluyen los principales resultados obtenidos tras la realización del presente TFM. Dicha comunicación ha sido enviada al Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2018) y se encuentra pendiente de confirmación. En total el autor ha participado en cuatro comunicaciones, tres en congresos nacionales y una en un congreso internacional. Las comunicaciones son las siguientes:

- Adrián Martín-Montero, Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Jesús Poza, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Saúl J. Ruiz-Gómez, David Gozal, Leila Kheirandish-Gozal, Roberto Hornero, “Evaluación de bandas espectrales de interés en el EEG durante el sueño en el síndrome de la apnea-hipopnea del sueño infantil”, *XXXVI Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica* (CASEIB 2018). Comunicación enviada, Ciudad Real (España), 21 Noviembre - 23 Noviembre, 2018.
- Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Daniel Álvarez, Fernando Vaquerizo-Villar, Verónica Barroso-García, Adrián Martín-Montero, Andrea Crespo, Félix del Campo, Roberto Hornero, “Pulse rate variability analysis to enhance oximetry as at-home alternative for sleep apnea diagnosing”, *World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering* (IUPESM 2018), pp. 213-218, Praga (República Checa), 3 Junio - 8 Junio, 2018.
- Gonzalo C. Gutiérrez-Tobal, Daniel Álvarez, Verónica Barroso-García, Fernando Vaquerizo-Villar, Adrián Martín-Montero, Andrea Crespo, Félix del Campo, Roberto Hornero, “Aplicación de la entropía espectral a la señal de variabilidad de pulso para incrementar el potencial de la oximetría en el diagnóstico de la apnea del sueño a domicilio”, *XXVI Reunión Anual de La Sociedad Española Del Sueño*, pp. 1, Barcelona (España), 26 Abril - 28 Abril, 2018.
- Pablo Núñez, Jesús Poza, Carlos Gómez, Saúl J. Ruiz-Gómez, Adrián Martín-Montero, Miguel A. Tola-Arribas, Mónica Cano, Roberto Hornero. “Estudio de la conectividad neuronal dinámica en la enfermedad de Alzheimer”, *XXXV Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomédica* (CASEIB 2017), ISBN: 978-84-9082-797-0, pp. 341-344, Bilbao (España), 29 Noviembre - 1 Diciembre, 2017.

BIBLIOGRAFÍA

- Abásolo, D.; Hornero, R.; Espino, P.; Poza, J.; Sánchez, C. I.; & De La Rosa, R. (2005). "Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy". *Clinical Neurophysiology*, 116(8), 1826–1834.
- Alonso-Álvarez, M. L.; Canet, T.; Cubell-Alarco, M.; Estivill, E.; Fernández-Julián, E.; Gozal, D.; Jurado-Luque, M. J.; Lluch-Roselló, M. A.; Martínez-Pérez, F.; Merino-Andreu, M.; Pin-Arboledas, G.; Roure, N.; Sanmartí, F. X.; Sans-Capdevila, Ó.; Segarra-Isern, F.; Tomás-Vila, M.; & Terán-Santos, J. (2011). "Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños (versión completa)". *Archivos de Bronconeumología*, 47(5), 2–18.
- Alonso-Álvarez, M. L.; Santos, J. T.; & Ordax Carbajo, E. (2012). "Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en el niño". *Medicina Respiratoria*, 5(3), 15–25.
- Álvarez, D.; Alonso-Álvarez, M. L.; Gutiérrez-Tobal, G. C.; Crespo, A.; Kheirandish-Gozal, L.; Hornero, R.; Gozal, D.; Terán-Santos, J.; & Del Campo, F. (2017). "Automated screening of children with obstructive sleep apnea using nocturnal oximetry: An alternative to respiratory polygraphy in unattended settings". *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(5), 693–702.
- Bachiller, A.; Díez, A.; Suazo, V.; Domínguez, C.; Ayuso, M.; Hornero, R.; Poza, J.; & Molina, V. (2014). "Decreased spectral entropy modulation in patients with schizophrenia during a P300 task". *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(6), 533–543.
- Bachiller, A.; Poza, J.; Carreres, A.; Jimeno, N.; & Hornero, R. (2011). "Análisis de la irregularidad en la actividad EEG de enfermos de Alzheimer mediante distancias espectrales". In *Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica* (pp. 7–10).
- Bachiller, A.; Poza, J.; Gómez, C.; Molina, V.; Suazo, V.; & Hornero, R. (2015). "A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia". *Journal of Neural Engineering*, 12(1).
- Bandla, H. P. R.; & Gozal, D. (2000). "Dynamic changes in EEG spectra during obstructive apnea in children". *Pediatric Pulmonology*, 29(5), 359–365.
- Bartlett, M. S. (1937). "Properties of Sufficiency and Statistical Tests". *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 160(901), 268–282.
- Basseville, M. (1989). "Distance Measures For Signal Processing and Patter Recognition". *Signal Processing*, 18(1), 349–369.
- Benjamini, Y.; & Hochberg, Y. (1995). "Controlling the False Discovery Rate : A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing". *Journal of the Royal Statistical Society*, 57(1),

289–300.

- Berry, R. B.; Budhiraja, R.; Gottlieb, D. J.; Gozal, D.; Iber, C.; Kapur, V. K.; Marcus, C. L.; Mehra, R.; Parthasarathy, S.; Quan, S. F.; Redline, S.; Strohl, K. P.; Ward, S. L. D.; & Tangredi, M. M. (2012). "Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events". *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 8(5), 597–619.
- Blackman, R. B.; & Tukey, J. W. (1958). *The Measurement of Power Spectra From the Point of View of Communication Engineering - Part I* (Vol. 37). Bell System Technical Journal.
- Blanco, S.; Garcia, H.; Quiroga, R. Q.; Romanelli, L.; & Rosso, O. A. (1995). "Stationarity of the EEG Series". *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 14(4), 395–399.
- Blume, C.; del Giudice, R.; Wislowska, M.; Lechinger, J.; & Schabus, M. (2015). "Across the consciousness continuum—from unresponsive wakefulness to sleep". *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(105).
- Bourke, R.; Anderson, V.; Yang, J. S. C.; Jackman, A. R.; Killedar, A.; Nixon, G. M.; Davey, M. J.; Walker, A. M.; Trinder, J.; & Horne, R. S. C. (2011). "Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing". *Sleep Medicine*, 12(5), 489–496.
- Bronzino, J. D. (2006). *Biomedical Engineering Fundamentals* (3rd ed.). Boca Raton, CRC Press.
- Bruña, R.; Poza, J.; Gómez, C.; García, M.; Fernández, A.; & Hornero, R. (2012). "Analysis of spontaneous MEG activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using spectral entropies and statistical complexity measures". *Journal of Neural Engineering*, 9(3), 6296–6299.
- Buckley, A. W.; Scott, R.; Tyler, A.; Mahoney, J. M.; Thurm, A.; Farmer, C.; Swedo, S.; Burroughs, S. A.; & Holmes, G. L. (2015). "State-Dependent Differences in Functional Connectivity in Young Children With Autism Spectrum Disorder". *EBioMedicine*, 2(12), 1905–1915.
- Capdevila, O. S.; Kheirandish-Gozal, L.; Dayyat, E.; & Gozal, D. (2008). "Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Complications, Management, and Long-term Outcomes". In *Proceedings of the American Thoracic Society* (Vol. 5, pp. 274–282).
- Carter, G. C.; Knapp, C. H.; & Nuttall, A. H. (1973). "Estimation of the magnitude-squared coherence function via overlapped fast fourier transform processing". *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, 21(4), 337–344.

- Carvalho, D. Z.; Gerhardt, G. J. L.; Dellagustin, G.; de Santa-Helena, E. L.; Lemke, N.; Segal, A. Z.; & Schönwald, S. V. (2014). "Loss of sleep spindle frequency deceleration in Obstructive Sleep Apnea". *Clinical Neurophysiology*, 125(2), 306–312.
- Chervin, R. D.; Burns, J. W.; Subotic, N. S.; Roussi, C.; Thelen, B.; & Ruzicka, D. L. (2004). "Correlates of Respiratory Cycle-Related EEG Changes in Children with Sleep Disordered Breathing". *Sleep*, 27(1), 116–121.
- Cohen, A. (2000). "Biomedical Signals: Origin and dynamic characteristics: Frequency-domain analysis". In J. D. Bronzino (Ed.), *The Biomedical Engineering Handbook*. (2nd ed., pp. 951–974). Boca Raton, CRC Press.
- De Ramón, E.; & Fernández, O. (2003). "Estadística para clínicos VILANOVA I". *Cuadernos de Esclerosis Múltiple*, 15(1), 2–15.
- Friston, K. J. (1994). "Functional and effective connectivity in neuroimaging:~A synthesis". *Human Brain Mapping*, 2(2), 56–78.
- Greenblatt, R. E.; Pflieger, M. E.; & Ossadtchi, A. E. (2012). "Connectivity measures applied to human brain electrophysiological data". *Journal of Neuroscience Methods*, 207(1), 1–16.
- Griegg-Daremborg, M.; Gozal, D.; Marcus, C. L.; Quan, S. F.; Rosen, C. L.; Chervin, R. D.; Wise, M.; Picchiatti, D. L.; Sheldon, S. H.; & Iber, C. (2007). "The Visual Scoring of Sleep and Arousal in Infants and Children". *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(2), 201–240.
- Gutierrez-Tobal, G. C. (2015). "Tesis Doctoral: Pattern Recognition Applied to Airflow Recordings to Help in Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome Diagnosis". Universidad de Valladolid.
- Gutierrez-Tobal, G. C.; Kheirandish-Gozal, L.; Alvarez, D.; Crespo, A.; Philby, M. F.; Mohammadi, M.; Del Campo, F.; Gozal, D.; & Hornero, R. (2015). "Analysis and classification of oximetry recordings to predict obstructive sleep apnea severity in children". In *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (Vol. 2015–Novem, pp. 4540–4543).
- Himanen, S. L.; Virkkala, J.; Huupponen, E.; & Hasan, J. (2003). "Spindle frequency remains slow in sleep apnea patients throughout the night". *Sleep Medicine*, 4(4), 361–366.
- Hintze, J. L.; & Nelson, R. D. (1998). "Violin Plots: A box-plot density trace synergism". *The American Statistician*, 52(2), 181–184.
- Hornero, R.; Abásolo, D.; Escudero, J.; & Gómez, C. (2009). "Nonlinear analysis of electroencephalogram and magnetoencephalogram recordings in patients with Alzheimer's

- disease". *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1887), 317–336.
- Hornero, R.; Escudero, J.; Fernández, A.; Poza, J.; & Gómez, C. (2008). "Spectral and nonlinear analyses of MEG background activity in patients with Alzheimer's disease". *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55(6), 1658–1665.
- Hsiao, F. J.; Wang, Y. J.; Yan, S. H.; Chen, W. T.; & Lin, Y. Y. (2013). "Altered Oscillation and Synchronization of Default-Mode Network Activity in Mild Alzheimer's Disease Compared to Mild Cognitive Impairment: An Electrophysiological Study". *PLoS ONE*, 8(7), 1–12.
- Hudson, J. R.; Stanski, D. R.; Saidman, L. J.; & Meathe, E. (2015). "A model for studying depth of anesthesia and acute tolerance to thiopental". *Anesthesiology*, 59(10), 301–308.
- Hunter, S. J.; Gozal, D.; Smith, D. L.; Philby, M. F.; Kaylegian, J.; & Kheirandish-Gozal, L. (2016). "Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children". *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194(6), 739–747.
- Iber, C.; Ancoli-Israel, S.; Chesson, A. L.; & Quan, S. F. (2007). "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications". *AASM Manual for Scoring Sleep*.
- Inouye, T.; Shinosaki, K.; Sakamoto, H.; Toi, S.; Ukai, S.; Iyama, A.; Katsuda, Y.; & Hirano, M. (1991). "Quantification of EEG irregularity by use of the entropy of the power spectrum". *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79(3), 204–210.
- Jobson, J. D. (1991). *Applied Multivariate Data Analysis: Categorical and Multivariate Methods* (Vol. 2). Springer-Verlag.
- Jones, S. G.; Riedner, B. A.; Smith, R. F.; Ferrarelli, F.; Tononi, G.; Davidson, R. J.; & Benca, R. M. (2014). "Regional Reductions in Sleep Electroencephalography Power in Obstructive Sleep Apnea: A High-Density EEG Study". *Sleep*, 37(2), 399–407.
- Kam, J. W. Y.; Bolbecker, A. R.; O'Donnell, B. F.; Hetrick, W. P.; & Brenner, C. A. (2013). "Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia". *Journal of Psychiatric Research*, 47(12), 1893–1901.
- Khadmaoui, A.; Gómez, C.; Poza, J.; Bachiller, A.; Fernández, A.; Quintero, J.; Hornero, R.; & Bel, P. (2016). "MEG Analysis of Neural Interactions in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder", 2016(1).
- Kruskal, W. H.; & Wallis, W. A. (1952). "Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis".

- Journal of the American Statistical Association*, 47(260), 583–621.
- Ktonas, P. Y.; Golemati, S.; Xanthopoulos, P.; Sakkalis, V.; Ortigueira, M. D.; Tsekou, H.; Zervakis, M.; Paparrigopoulos, T.; Bonakis, A.; Economou, N. T.; Theodoropoulos, P.; Papageorgiou, S. G.; Vassilopoulos, D.; & Soldatos, C. R. (2009). "Time-frequency analysis methods to quantify the time-varying microstructure of sleep EEG spindles: Possibility for dementia biomarkers?". *Journal of Neuroscience Methods*, 185(1), 133–142.
- Kurth, S.; Achermann, P.; Rusterholz, T.; & LeBourgeois, M. (2013). "Development of brain EEG connectivity across early childhood: Does sleep play a role?". *Brain Sciences*, 3(4), 1445–1460.
- Lawton, R. (2006). "Wikimedia Commons". Retrieved from https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pediatric_polysomnogram.jpg
- Lázár, A. S.; Lázár, Z. I.; Bíró, A.; Gyori, M.; Tárnok, Z.; Prekop, C.; Keszei, A.; Stefanik, K.; Gádoros, J.; Halász, P.; & Bódizs, R. (2010). "Reduced fronto-cortical brain connectivity during NREM sleep in Asperger syndrome: An EEG spectral and phase coherence study". *Clinical Neurophysiology*, 121(11), 1844–1854.
- Léveillé, C.; Barbeau, E. B.; Bolduc, C.; Limoges, É.; Berthiaume, C.; Chevrier, É.; Mottron, L.; & Godbout, R. (2010). "Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: A REM sleep EEG coherence study". *Autism Research*, 3(5), 280–285.
- Lilliefors, H. W. (1967). "On the Kolmogorov-Smirnov test for normality with mean and variance unknown". *Journal of the American Statistical Association*, 62(318), 399–402.
- Lipton, A. J.; & Gozal, D. (2003). "Treatment of obstructive sleep apnea in children: Do we really know how?". *Sleep Medicine Reviews*, 7(1), 61–80.
- Liu, D. B.; Yao, Y. J.; Huang, Z. Y.; Zhong, J. W.; Xu, J. J.; Qiu, S. Y.; Liu, S. F.; & Yi, X. H. (2016). "Characteristics of electroencephalogram arousals of sleep-disordered breathing children at different sleep stages". *Chinese Medical Journal*, 129(23), 2876–2878.
- Lopez-Jiménez, F.; Sert Kuniyoshi, F. H.; Gami, A.; & Somers, V. K. (2008). "Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease". *Chest*, 133(3), 793–804.
- Lumeng, J. C.; & Chervin, R. D. (2008). "Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea". *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 242–252.
- Mahalanobis, P. (1936). "On the Generalized Distance in Statistics". In *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Vol. 2, pp. 49–55).

- Mainardi, L. T.; Bianchi, A. M.; & Cerutti, S. (2006). "Digital Biomedical Signal Acquisition and Processing". In J. D. Bronzino (Ed.), *The Biomedical Engineering Handbook*. (3rd ed., p. 2/1-2/3). Boca Raton, CRC Press.
- Manoach, D. S.; Pan, J. Q.; Purcell, S. M.; & Stickgold, R. (2016). "Reduced sleep spindles in schizophrenia: A treatable endophenotype that links risk genes to impaired cognition?". *Biological Psychiatry*, *80*(8), 599–608.
- Marcus, C. L.; Brooks, L. J.; Ward, S. D.; Draper, K. A.; Gozal, D.; Halbower, A. C.; Jones, J.; Lehmann, C.; Schechter, M. S.; Sheldon, S.; Shiffman, R. N.; & Spruyt, K. (2012). "Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome". *Pediatrics*, *130*(3), e714–e755.
- Marcus, C. L.; Chapman, D.; Ward, S. D.; McColley, S. A.; Herrerias, C. T.; Stilwell, P. C.; Howenstine, M.; Light, M. J.; Schaeffer, D. A.; Wagener, J. S.; & Laskosz, L. N. (2002). "Clinical practice guideline : diagnosis and management of childhood". *Pediatrics*, *109*(4), 704–712.
- Morisson, F.; Lavigne, G.; Petit, D.; Nielsen, T. A.; Malo, J.; & Montplaisir, J. (1998). "Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome.". *European Respiratory Journal*, *11*(5), 1135–1140.
- Motamedi-Fakhr, S.; Moshrefi-Torbati, M.; Hill, M.; Hill, C. M.; & White, P. R. (2014). "Signal processing techniques applied to human sleep EEG signals - A review". *Biomedical Signal Processing and Control*, *10*(1), 21–33.
- Murias, M.; Webb, S. J.; Greenson, J.; & Dawson, G. (2007). "Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism". *Biological Psychiatry*, *62*(3), 270–273.
- Olbrich, E.; Rusterholz, T.; LeBourgeois, M. K.; & Achermann, P. (2017). "Developmental changes in sleep oscillations during early childhood". *Neural Plasticity*, *2017*(2), 1–12.
- Ondze, B.; Espa, F.; Dauvilliers, Y.; Billiard, M.; & Besset, A. (2003). "Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing". *Clinical Neurophysiology*, *114*(5), 867–874.
- Osman, A. M.; Carter, S. G.; Carberry, J. C.; & Eckert, D. J. (2018). "Obstructive sleep apnea: Current perspectives". *Nature and Science of Sleep*, *10*, 21–34.
- Parati, G.; Lombardi, C.; & Narkiewicz, K. (2007). "Sleep apnea: Epidemiology , pathophysiology , and relation to cardiovascular risk". *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *293*(4), R1671–R1638.

- Patil, S. P.; Schneider, H.; Schwartz, A. R.; & Smith, P. L. (2007). "Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis". *Chest*, *132*(1), 1–21.
- Plante, D. T.; Goldstein, M. R.; Landsness, E. C.; Peterson, M. J.; Riedner, B. A.; Ferrarelli, F.; Wanger, T.; Guokas, J. J.; Tononi, G.; & Benca, R. M. (2013). "Topographic and sex-related differences in sleep spindles in major depressive disorder: A high-density EEG investigation". *Journal of Affective Disorders*, *146*(1), 120–125.
- Powell, G. E.; & Percival, I. C. (1979). "A spectral entropy method for distinguishing regular and irregular motion of Hamiltonian systems". *Journal of Physics A: General Physics*, *12*(11), 2053–2071.
- Poza, J.; Hornero, R.; Abásolo, D.; Fernández, A.; & García, M. (2007). "Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease". *Medical Engineering and Physics*, *29*(10), 1073–1083.
- Poza, J.; Hornero, R.; Abásolo, D.; Fernández, A.; & Mayo, A. (2008). "Evaluation of spectral ratio measures from spontaneous MEG recordings in patients with Alzheimer's disease". *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, *90*(2), 137–147.
- Poza, J.; Hornero, R.; Escudero, J.; Fernández, A.; & Sánchez, C. I. (2008). "Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with alzheimer's disease using spectral entropies". *Annals of Biomedical Engineering*, *36*(1), 141–152.
- Purcell, S. M.; Manoach, D. S.; Demanuele, C.; Cade, B. E.; Mariani, S.; Cox, R.; Panagiotaropoulou, G.; Saxena, R.; Pan, J. Q.; Smoller, J. W.; Redline, S.; & Stickgold, R. (2017). "Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource". *Nature Communications*, *8*(15930), 1–16.
- Ranjan, R.; Arya, R.; Fernandes, S. L.; Sravya, E.; & Jain, V. (2018). "A Fuzzy Neural Network Approach for Automatic K-Complex Detection in Sleep EEG Signal". *Pattern Recognition Letters*, *aceptado*, 11.
- Rosso, O. A.; Martin, M. T.; Figliola, A.; Keller, K.; & Plastino, A. (2006). "EEG analysis using wavelet-based information tools". *Journal of Neuroscience Methods*, *153*(2), 163–182.
- Sakkalis, V. (2011). "Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG". *Computers in Biology and Medicine*, *41*(12), 1110–1117.
- Sanei, S.; & Chambers, J. (2013). *EEG Signal Processing*. John Wiley & Sons.
- Saunamäki, T.; Huupponen, E.; Loponen, J.; & Himanen, S. L. (2017). "CPAP treatment partly normalizes sleep spindle features in obstructive sleep apnea". *Sleep Disorders*, *2017*, 1–10.

- Schönwald, S. V.; Carvalho, D. Z.; de Santa-Helena, E. L.; Lemke, N.; & L Gerhardt, G. J. (2012). "Topography-specific spindle frequency changes in Obstructive Sleep Apnea". *BMC Neuroscience*, 13(1), 89–101.
- Schönwald, S. V.; Carvalho, D. Z.; Dellagustin, G.; de Santa-Helena, E. L.; & Gerhardt, G. J. L. (2011). "Quantifying chirp in sleep spindles". *Journal of Neuroscience Methods*, 197(1), 158–164.
- Şen, B.; Peker, M.; Çavuşoğlu, A.; & Çelebi, F. V. (2014). "A comparative study on classification of sleep stage based on EEG signals using feature selection and classification algorithms". *Journal of Medical Systems*, 38(3), 18–33.
- Shannon, C. (1948). "A Mathematical Theory of Communication". *Bell System Technology*, 27(1), 379–656.
- Sleigh, J. W.; Steyn-Ross, D. A.; Steyn-Ross, M. L.; Grant, C.; & Ludbrook, G. (2004). "Cortical entropy changes with general anaesthesia: Theory and experiment". *Physiological Measurement*, 25(4), 921–934.
- Sörnmo, L.; & Laguna, P. (2005). *Bioelectrical Signal Processing*. Elsevier Academic Press.
- Swarnkar, V.; Abeyratne, U. R.; & Hukins, C. (2007). "Inter-hemispheric asynchrony of the brain during events of apnoea and EEG arousals". *Physiological Measurement*, 28(8), 869–880.
- Tan, H.-L.; Gozal, D.; Ramirez, H. M.; Bandla, H. P. R.; & Kheirandish-Gozal, L. (2014). "Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea". *Sleep*, 37(2), 255–260.
- Tarokh, L.; Carskadon, M. A.; & Achermann, P. (2010). "Developmental changes in brain connectivity assessed using the sleep EEG". *Neuroscience*, 171(2), 622–634.
- Tonner, P. H.; & Bein, B. (2006). "Classic electroencephalographic parameters: Median frequency, spectral edge frequency etc". *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 20(1), 147–159.
- van Mierlo, P.; Papadopoulou, M.; Carrette, E.; Boon, P.; Vandenberghe, S.; Vonck, K.; & Marinazzo, D. (2014). "Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization". *Progress in Neurobiology*, 121, 19–35.
- Wootters, W. K. (1981). "Statistical distance and Hilbert space". *Physical Review D*, 23(2), 357–362.
- Yang, J. S. C.; Nicholas, C. L.; Nixon, G. M.; Davey, M. J.; Anderson, V.; Walker, A. M.; Trinder, J. A.; & Horne, R. S. C. (2010). "Determining sleep quality in children with sleep

disordered breathing: EEG spectral analysis compared with conventional polysomnography". *Sleep*, 33(9), 1165–1172.

Yang, J. S. C.; Nicholas, C. L.; Nixon, G. M.; Davey, M. J.; Anderson, V.; Walker, A. M.; Trinder, J.; & Horne, R. S. C. (2012). "EEG spectral analysis of apnoeic events confirms visual scoring in childhood sleep disordered breathing". *Sleep and Breathing*, 16(2), 491–497.

Yetkin, O.; & Aydogan, D. (2018). "Effect of CPAP on sleep spindles in patients with OSA". *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 247(2018), 71–73.