

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE**

FACULTAD DE INGENIERÍA

Departamento de Ingeniería Informática

**Análisis de la Autorregulación del Flujo Sanguíneo Cerebral Según Posturas Utilizando Redes Neuronales Profundas**

**Luis Máximo Orellana Altamirano**

**Profesor Guía:**

**Max Chacón Pacheco**

**Santiago – Chile**

**2018**

**Contenido**

[Capítulo 1: Introducción 4](#_Toc521183957)

[1. Objetivos del proyecto 4](#_Toc521183958)

[1.1. Objetivo General 4](#_Toc521183959)

[1.2. Objetivos Específicos 4](#_Toc521183960)

[2. Descripción del Problema 5](#_Toc521183961)

[2.1. Motivación 5](#_Toc521183962)

[2.2. Dominio del Problema 6](#_Toc521183963)

[2.3. Enunciado del Problema 7](#_Toc521183964)

[3. Descripción de la solución 7](#_Toc521183965)

[3.1. Estado del arte (resumido) 7](#_Toc521183966)

[3.2. Características de la solución 9](#_Toc521183967)

[3.3. Propósito de la solución 10](#_Toc521183968)

[3.4. Alcances y limitaciones de la solución 10](#_Toc521183969)

[4. Metodología, Herramientas y Ambiente de Desarrollo 11](#_Toc521183970)

[4.1. Metodología a Usar 11](#_Toc521183971)

[4.2. Herramientas de Desarrollo 13](#_Toc521183972)

[4.3. Ambiente de Desarrollo 14](#_Toc521183973)

[5. Plan de Trabajo 14](#_Toc521183974)

[Capítulo 2: Conceptualización del Estudio 15](#_Toc521183975)

[1. Marco Teórico 15](#_Toc521183976)

[1.1. Sistema Autorregulador Cerebral (SAC) 15](#_Toc521183977)

[1.2. Series de Tiempo 16](#_Toc521183978)

[1.3. Componentes de Series de Tiempo 17](#_Toc521183979)

[1.4. Clasificación de las Series de Tiempo 18](#_Toc521183980)

[1.5. Sistemas de Medición del Sistema de Autorregulación Cerebral 18](#_Toc521183981)

[1.6. Generalidades de Redes Neuronales Profundas 22](#_Toc521183982)

[1.7. Gradiente Descendente 24](#_Toc521183983)

[1.8. Desvanecimiento del Gradiente 25](#_Toc521183984)

[1.9. Long Short-Term Memory (LSTM) 27](#_Toc521183985)

[1.10. Métodos de aprendizaje 30](#_Toc521183986)

[1.11. Funciones de Activación 30](#_Toc521183987)

[1.12. Cantidad de Capas Escondidas 31](#_Toc521183988)

[1.13. Inicialización de Pesos 31](#_Toc521183989)

[1.14. Métodos de Optimización 32](#_Toc521183990)

[1.15. Técnicas de Regularización 32](#_Toc521183991)

[1.16. Cantidad de Iteraciones de Entrenamiento 33](#_Toc521183992)

[2. Estado del Arte 34](#_Toc521183993)

[2.1. Método Sit-to-Stand y Medición del SAC 34](#_Toc521183994)

[2.2. Modelamiento de la Dinámica del SAC 37](#_Toc521183995)

[2.3. Redes Neuronales y Hemodinámica Cerebral 38](#_Toc521183996)

[Referencias 40](#_Toc521183997)

Capítulo 1: Introducción

En este capítulo se abordará las temáticas principales por las que se ha decidido realizar este trabajo de investigación. Además, se analizará el contexto de la problemática que se desea dar solución, como también los objetivos tanto específicos como el general que se pretenden abordar con la finalidad de crear lineamientos entre estos y la problemática.

1. Objetivos del proyecto
   1. Objetivo General

El objetivo principal del estudio es determinar por medio de un modelo no lineal de redes neuronales profundas (DNN), la relación existente entre las posturas del paciente, y el sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.

* 1. Objetivos Específicos

A continuación, se muestran los objetivos específicos, los cuales serán analizados y desglosados para crear tareas en base a ellos:

1. Obtener conocimiento sobre el análisis de posturas para la medición del SAC.
2. Proponer tipo de modelo no lineal para el modelamiento del comportamiento de la autorregulación cerebral.
3. Construir modelo predictivo en base a los datos pre-procesados correspondientes a las señales.
4. Evaluar y extraer conocimiento del modelamiento de la autorregulación cerebral de las posiciones, por medio del análisis de las capas profundas.
5. Análisis de resultados del modelo por medio de test de hipótesis estadístico sobre índices ARI y mfARI calculados en base a las salidas de la red.

1. Descripción del Problema
   1. Motivación

Durante el año 2015, del total de 56,4 millones de muertes liderando la lista, el 15% fue producto de enfermedades isquémicas del corazón (OMS, 2017), seguida de ataques cerebrovasculares. Esto es indicio claro de la necesidad imperiosa de encontrar nuevas maneras de controlar y prevenir enfermedades coronarias, principalmente las relacionadas al sistema hemodinámico cerebral.

El cerebro es el principal órgano humano, en el cual opera el sistema nervioso central. Incluso cuando su peso corresponde a tan solo el 2% del peso corporal total, la demanda de oxigeno del cerebro es de un 20% de todo el organismo humano (Tolias et al., 2006). Por otra parte, el cerebro tiene muy poca capacidad de almacenamiento tanto de nutrientes como de oxígeno es por esta razón, que este órgano requiere un flujo constante de sangre (perfusión constante). Aquí entra en juego SAC, el cual se encarga de la perfusión constante, llevando oxígeno y nutriente incluso en situaciones donde la variación del PAM (presión arterial media) es brusca.

El cerebro a pesar de su baja masa en comparación a otros órganos es considerado uno de los más importantes asociados tanto a la capacidad motriz como sensorial. Ante esto, este órgano necesita de un flujo sanguíneo constante, el cual le provee de nutrientes y oxígeno. En este punto entra en juego el sistema de autorregulación cerebral (SAC), el cual se encarga de mantener constante la perfusión a pesar de cualquier variación que se presente en la presión arterial media (PAM), de esta manera es posible mantener constante el suministro de sangre al cerebro (Beek et al, 2008).

Es posible encontrar diversas patologías asociadas a un bajo nivel de perfusión cerebral, las cuales comprenden daño cerebral y mayor riesgo de isquemia. Por otra parte, una hiperperfusión cerebral desencadena en edema cerebral (Orbe et al., 2006). Debido a esto, conocer maneras eficientes de monitorear y controlar el SAC cobra real sentido, y de esta manera, prevenir y anticipar enfermedades asociadas a dicho mecanismo. Por otra parte, métodos no invasivos que posibiliten monitorear este sistema cobran importancia.

De esta manera se abre una nueva área de investigación, la cual permite encontrar métodos no invasivos, como las posiciones del paciente (o también llamado Sit-to-Stand), que permita el análisis de la variación del SAC por medio de Doppler transcraneal. Precisamente, lo que se busca es analizar si se encuentran diferencias entre una posición y otra en el método Sit-to-Stand.

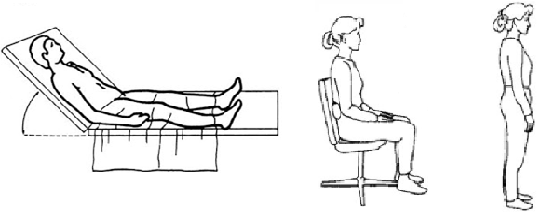
Por otra parte, es necesario considerar la investigación efectuada por Peñaloza S. (2017), quien por medio de un modelo regresor no lineal del tipo SVM y con el test de hipótesis ANOVA para la significancia estadística aplicado sobre los índices de autorregulación (ARI y mfARI), busco encontrar diferencias entre las posturas del método Sit-to-Stand. Sin embargo, la hipótesis alternativa fue descartada, por lo tanto, no fueron encontradas diferencias significativas entre las distintas posiciones corporales. Es por este motivo que en este trabajo de investigación se indagará una nueva alternativa por medio de otro método regresor.

* 1. Dominio del Problema

Con la finalidad de medir y controlar la respuesta del sistema de autorregulación cerebral en la caída de la presión arterial media, para estos procedimientos se han incorporado técnicas no invasivas. Tal es el caso de la oclusión de muslos (OCM), la cual consiste en provocar de manera artificial, una caída pronunciada del PAM con el propósito de observar la respuesta del SAC. Para este procedimiento son utilizados puños de presión o mangos inflables, los cuales son expandidos en cada uno de los muslos. Al cabo de aproximadamente dos minutos, los puños inflables son desinflados rápidamente de esta manera se provoca una caída brusca del PAM.

Esta técnica fue introducida por Aaslid et al. (1989), quien después de observar tanto en animales como en humanos que, tras un repentino cambio de presión arterial, existe latencia en el sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (SAFSC).

A través del tiempo, esta técnica se ha difundido para estudios relacionados a SAC, sin embargo, la utilización de esta técnica no es plausible para todos los pacientes tales como embarazadas, niños o personas de la tercera edad (Pickering et al., 2007), para los cuales es necesario otras técnicas como la oclusión de antebrazos en condiciones determinadas.



*Ilustración 1: Método Sit-to-Stand. Decúbito dorsal 45°, sentado y de pie.*

*(Elaboración propia, 2018)*

Por otra parte, es posible encontrar un método no invasivo y relativamente sencillo de aplicar, el cual es llamado Sit-to-Stand. Este método comprende tres posiciones corporales (Ilustración 1), y tras su correcta ejecución, entrega valores similares en PAM a la maniobra OCM (Sorond et al., 2009). Sin embargo, la principal diferencia entre estas dos técnicas es la rapidez en que se somete a SAC para compensar la hipoperfusión, es significativamente mayor en la maniobra OCM que Sit-to-Stand.

* 1. Enunciado del Problema

La técnica Sit-to-Stand se formula principalmente en la mejora de los métodos existentes en control y observación de SAC en respuesta a la provocación de grandes variaciones en PAM. Es por esta razón, que un punto importante es dar sustentos y mayor perspectiva a este método que permite medir el sistema de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (AFSC), por medio de conocimiento sobre las diferentes posturas al realizar dicho procedimiento.

Por otra parte, los estudios referentes al método Sit-to-Stand, no hacen referencia a diferenciar una postura de otra. Ante esto, se abre una nueva área donde se hace pertinente conocer en mayor profundidad el proceso autorregulador cerebral en el contexto de imitación del estrés biológico para el método Sit-to-Stand. Esto último es el foco principal de este estudio, ya que el conocer diferencias entre posiciones ayudará en gran manera en conocer el AFSC, lo cual sin duda contribuiría en la eficiencia de la correcta ejecución de este procedimiento y, por consiguiente, posibilitaría el mejor control, detección y diagnóstico de enfermedades relacionadas al deterioro del SAC como accidentes cerebrovasculares y enfermedades neurodegenerativas tales como Alzheimer y Parkinson.

1. Descripción de la solución
   1. Estado del arte (resumido)

Una de las primeras referencias acerca del estudio de la autorregulación cerebral en base a posturas corporales, es efectuada por Krieglstein et al. (1978), quien, por medio de una mesa motorizada, analizó el SAC al someter a sujetos a dos posiciones distintas. Los resultados obtenidos sugieren que las posturas provocan variaciones del PAM y, por consiguiente, eventualmente permite analizar el comportamiento del proceso autorregulador. Sin embargo, es necesario notar que este estudio no fue dirigido a diferenciar las posturas en relación con la variación del SAC.

Por otro lado, se tiene antecedentes (Hague et al., 1988) que el cambio en la postura corporal está asociado con alteraciones en la presión de perfusión, es decir, la presión sanguínea en la cabeza disminuye, al igual que en la yugular. Por lo tanto, este método pudo ser considerado como una manera de incitar al PAM a cambios, por lo que es posible observar la acción del SAC sobre la VFSC, con esto se abre un nuevo campo de investigación.

También es necesario considerar que la maniobra Sit-to-Stand, a diferencia de OCM, es una técnica menos invasiva, la cual conlleva menos riesgos en comparación a la anterior (Pickering et al., 2007). Es por esto que se le puede considerar una maniobra alternativa eficaz al análisis del SAC (Meel-van den Abeelen et al., 2014; Sorond et al, 2009; Van Beek et al., 2008).

En cuanto a la diferencia de las posturas en la maniobra Sit-to-Stand, Gao et al. (2015) por medio de análisis de wavelet, encontró variaciones en la medición del SAC durante la ejecución de esta maniobra. Sin embargo, para su estudio considero de manera importante, la componente edad, por lo que los resultados de su estudio se enmarcan en el contraste de sujetos jóvenes con personas de la tercera edad.

Los resultados obtenidos por Peñaloza (2017), quien utilizó modelos no lineales para caracterizar la naturaleza del SAC, indican que no hay diferencias entre posiciones del método Sit-to-Stand, por lo que deja así abierta la necesidad de realizar un estudio referente a esta temática utilizando un modelo más sofisticado.

Por medio de la maniobra Sit-to-Stand la cual induce el efecto de hipotensión ortocástica, De Heus et al. (2018) demostró que las personas con demencia poseen un SAC en mejores condiciones en comparación a personas de la misma edad con daños cognitivos leves. Además, se pudo diferenciar que, durante el estado en reposo, los índices de autorregulación (ARI) no fueron decisivos en la clasificación de los sujetos.

Por otra parte, el modelamiento del SAC ha sido una manera imprescindible de comprender su naturaleza (Latka et al., 2005). Es por esto que, durante variados estudios de esta temática, ha habido distintas tendencias en su modelamiento (Peng et al., 2010). Un caso particular de esto es la utilización de kernel de tipo Winer-Laguerre (Mitsis, Zhang et al., 2002), sin embargo, uno de los que más ha resaltado en cuanto a sus resultados es SVM (Chacón et al., 2011).

Además de modelos de tipo no lineal utilizando SVM, las RNA (redes neuronales artificiales) son otras alternativas factibles para la caracterización del comportamiento del SAC. Tal es el caso reportado por Truong et al. (2008), quien realizó un estudio referente a la hemodinámica cerebral, donde fue utilizado un perceptrón multicapa en modalidad clasificador. La precisión del clasificador llego a un 99.9%. Otro estudio concerniente al modelamiento de la autorregulación utilizando RNA es el efectuado por Abibullaev et al. (2011). A cada participante del experimento se le dieron tareas mentales asociadas con la oxigenación cerebral, las cuales fueron monitoreadas en términos de la hemodinámica cerebral. La RNA fue implementada en modalidad clasificador, con esto el mejor resultado obtenido fue de un 94% de precisión.

Otro estudio en el cual se utilizaron RNA en el análisis del SAC, es el realizado por Nakajima et al. (2015), quien implemento un modelo que permitió clasificar pacientes con antecedentes de haber sufrido isquemia cerebral, por medio de imágenes de perfusión miocárdicas.

Estos resultados fueron contrastados con juicio experto. Los resultados sugieren que por medio de RNA, permiten el análisis de pacientes que han sufrido de enfermedades cerebrovasculares considerando distintas componentes no involucradas frecuentemente en el juicio experto.

* 1. Características de la solución

Como foco central de esta investigación propuesta, es crear un modelo de tipo no lineal, el cual es univariado, debido a que la variable de entrada es el PAM, y la salida es la VFSC, de esta manera se pretende caracterizar el SAC y medirlo. Los datos con los que se dispone para crear dicho modelo corresponden a instancias recogidas de 18 pacientes sin antecedentes de haber padecido enfermedades relacionadas a la autorregulación cerebral. Fueron sometidos al método Sit-to-Sand, el cual como se ha nombrado con anterioridad, consiste en la posición decúbito dorsal en 45°, sentado y parado. Con la finalidad de permitir un cambio brusco del PAM, por cada posición se aplicó el método OCM. Finalmente, por medio de un dispositivo finapress se capturó el PAM y un doppler transcraneal se obtuvo la VFSC. Por medio de este procedimiento se obtienen tres mediciones por cada una de las posiciones, además de variaciones espontáneas en el PAM. Esto se realizó por cada uno de los participantes, por lo que se tiene un dataset de 216 mediciones, y dos variables. Por otra parte, las mediciones están dispuestas en un conjunto de 12 archivos por sujeto, los cuales se componen de aproximadamente 30.000 registros en promedio, correspondientes a frecuencias de 100 muestras por segundo durante 5 minutos.

El procesamiento de dichos datos consiste en entrenar una RNA de tipo LSTM (long short term memory), la cual tiene dos características particulares, permite conexiones recurrentes entre nodos y da solución al desvanecimiento del gradiente, lo cual permite la implementación de una red neuronal profunda (RNP).

Por último, con la finalidad de realizar la comparación entre las posturas, se utilizarán dos tipos de índice de medición del SAC, el modelo clásico ARI (Tiecks et al., 1995), y el modelo Model-free ARI (Chacón et al., 2014), de esta manera es posible contrastar métricas entre las posturas del método Sit-to-Stand. Para lograr dicho efecto se consideran todos los resultados obtenidos en la medición del SAC de cada uno de los participantes de la experimentación, y las posiciones que corresponden a cada uno de los índices, con esto se realiza un test de hipótesis considerando como variable dependiente el índice de regulación, y la variable independiente que corresponde a cada una de las posturas (niveles de la variable). Para el caso de no encontrar diferencias significativas entre las salidas de la red neuronal, se analizarán las capas internas, donde es posible obtener procesamientos parciales de la regresión de señales correspondientes a la VFSC.

* 1. Propósito de la solución

El principal propósito por el cual se ha realizado esta investigación es el conocer si el cambio de posturas pertenecientes al método para inducir el PAM a variaciones, denominado Sit-to-Stand afecta la medición del SAC. Si se demuestra que efectivamente se presentan diferencias en la medición de posturas, posibilitaría la obtención de más información y perspectiva de este método, lo cual sin duda ayudaría a entregar conocimiento valioso acerca del diagnóstico, control y detección de enfermedades asociadas al deterioro del SAC, como la hemorragia cerebral, isquemia cerebral, hemorragias subaracnoideas, o incluso enfermedades degenerativas como el Parkinson o el Alzheimer. Por otro lado, este estudio permitirá dar mayor entendimiento sobre la aplicabilidad del análisis intra-capas de las redes neuronales profundas en el contexto del análisis de señales biológicas.

* 1. Alcances y limitaciones de la solución

Los siguientes puntos corresponden a los alcances y limitaciones de la solución propuesta:

* Tan solo serán utilizados modelos no lineales de tipo LSTM. De esta manera no serán considerado otros modelos de inteligencia artificial.
* Solo será considerada la arquitectura de redes neuronales profundas para el desarrollo de la solución propuesta.
* Serán utilizados solo los modelos de medición del SAC ARI (Tiecks et al., 1995), y mfARI (Chacón et al., 2014), no siendo considerados otros índices de valoración de autorregulación.
* Serán tan solo analizadas las tres posiciones pertenecientes al método Sit-to-Stand, las cuales son decúbito dorsal en 45°, sentado y parado.
* En la recopilación de datos para la construcción del dataset, solo fueron reclutadas personas sanas, sin enfermedades asociadas al deterioro del SAC.

1. Metodología, Herramientas y Ambiente de Desarrollo
   1. Metodología a Usar

El método científico es uno de los más utilizados en el contexto de la investigación (Newton, I. 1999). Debido al carácter investigativo de este estudio, se ha de emplear esta metodología, considerando este estudio del tipo cualitativo correlacional, que consiste en analizar el nivel de relación entre una o muchas variables dependientes e independientes. Este método consta de etapas tales como la realización de la pregunta de investigación, planteamiento de hipótesis, pruebas de hipótesis, documentar los resultados y finalmente para el caso donde no se encuentre sustento a la hipótesis alternativa, se plantea una nueva hipótesis según sean los resultados obtenidos. Para la presente investigación, se siguen los pasos planteados por Hernández Sampieri et al. (2010), los cuales son:

* **Planteamiento del Problema:** Debido al gran número de enfermedades relacionadas al sistema hemodinámico cerebral, como también a la gran cantidad de muertes relacionadas con esto, se han planteado distintos métodos estimuladores del PAM, con la finalidad de estudiar el SAC. Uno de los que más destaca, y en el cual este estudio se centra, es el método denominado Sit-to-Stand. Sin embargo, el foco de atención y problemática central a estudiar es conocer más a fondo este método, y como repercute en el SAC, lo cual tiene el gran potencial de mejorar el control, detección y diagnóstico de enfermedades relacionadas al deterioro de este sistema biológico.
* **Revisión de la Literatura:** Con la finalidad de realizar una búsqueda y análisis eficiente de la información disponible en distintas bases de datos, fue adoptada la revisión sistemática de la literatura (Nasseri et al., 2006). Este método fue aplicado de la siguiente manera:
  + Pregunta enfocada a la problemática y objetivos generales: ¿De qué manera se ha estudiado el SAC en el contexto del método Sit-to-Stand?
  + Definición de palabras claves: sistema autorregulador cerebral – presión arterial media – velocidad del flujo sanguíneo cerebral – Sit-to-Stand – modelo predictivo – redes neuronales profundas – índice de autorregulación.
  + Definir bases de datos: PubMed – Science Direct – Springer – Science – Nature.
  + Evaluación de documentos: Esta etapa es efectuada por medio de la revisión del abstracto, luego la conclusión, y por último el texto completo para el caso de considerar dicho documento como pertinente para aportar conocimiento a la investigación.
  + Resumir la evidencia: Con la finalidad de analizar la evidencia recopilada, la información es documentada.
* **Pregunta de Investigación:** Como primer paso que marca el inicio de la investigación científica, la pregunta constituye uno de los pilares fundamentales, debido a que trae de manera implícita el objetivo por el cual se utiliza este método. Para el caso de este estudio de carácter cuantitativo, la pregunta de investigación es:

¿En qué medidas influyen las posturas corporales en el proceso del sistema autorregulador cerebral?

* **Planteamiento de Hipótesis:** A esta etapa se le debe considerar como el planteamiento de una idea aceptable, la cual ha sido formulada a través de la recolección de información proveniente de la etapa de confección del estado del arte (Bunge, M. 2014). La hipótesis para este estudio es:

Si el sistema autorregulador cerebral es influenciado por las posturas corporales, las redes neuronales profundas serán capaces de encontrar diferencias entre ellas.

* **Pruebas de Hipótesis:** En esta etapa se creará el modelo que permitirá caracterizar el comportamiento del SAC, de esta manera poder analizar las respuestas correspondientes a la VFSC para las tres posiciones del método Sit-to-Stand. Para esto, se construirá un modelo de tipo recurrente con variadas capas escondidas, es decir, una red neuronal donde cada neurona estará retroalimentada por sus salidas. Por otra parte, debido a que se dispone de una gran cantidad de datos, es posible la utilización de una arquitectura profunda correspondiente a LSTM, la cual permite incluir cantidad de capas proporcional al volumen de datos, y por otra parte da solución a algunas problemáticas relacionadas a implementar multitud de neuronas y capas escondidas. Para lograr lo anteriormente planteado, se utilizará el proceso de extracción de conocimiento KDD (Knlowledge Discovery in Databases). Este proceso busca de manera estructurada, descubrir conocimiento no trivial, potencial y útil para dar respuesta a una o varias hipótesis de investigación. Este modelo se compone de distintas fases las cuales son selección de datos, preprocesamiento, transformación, minería de datos y por último interpretación y evaluación. Por otra parte, este proceso implica calcular los índices ARI y mfARI de la maniobra OCM en conjunto con Sit-to-Stand tomadas de cada hemisferio y posición. Luego, el modelo es entrenado con el PAM y validado con la VFSC de cada hemisferio y posición de las señales de variación espontánea en cada una de las posiciones. Con la finalidad de trabajar con un solo grupo por cada una de las posiciones, se promediarán los resultados del hemisferio derecho e izquierdo en el caso de que el test t (distribución normal de los índices de regulación) o Wilcoxon (los índices no siguen distribución normal) no permitan ver diferencias entre los dos hemisferios. Se determinará si los índices de autorregulación cerebral tienen distribución normal por medio del test de Shapiro-Wilk. Este proceso es realizado tanto para los datos obtenidos de la maniobra OCM, como sobre las variaciones espontáneas del PAM. Finalmente, debido a que los datos obtenidos del modelo son agrupados por posiciones corporales, se realizará análisis de varianza ANOVA con la finalidad de encontrar diferencias entre posturas. Dependiendo la distribución de los datos, el análisis de varianza será de medidas repetidas (paramétrico) para el caso de distribución normal, y test de Friedman (no paramétrico) para distribución no normal.
* **Análisis de Resultados:** Después de obtener los resultados de la RNR (red neuronal recurrente), se analiza si los datos obtenidos dan sustento a la hipótesis alternativa, de tal forma que sí se encuentran diferencias entre las posturas del método estimulador del PAM. Para lograr tal efecto, a los datos pre-procesados, correspondientes a las señales de cada una de las posiciones, se le aplicará recurrencia en función a la frecuencia de dichos datos. Se utilizará la arquitectura LSTM, además después del entrenamiento y test, se aplicarán escalones de entrada al modelo, lo cual permitirá obtener los índices de autorregulación utilizando el modelo ARI y mfARI, por consiguiente, medir dichos índices para las respuestas de las tres posiciones corporales.
  1. Herramientas de Desarrollo

Con la finalidad de realizar este estudio y, por consiguiente, utilizar las etapas dispuestas por la metodología KDD, se han empleado las siguientes herramientas de software:

* Spyder 3.2.8 para realizar codificación en lenguaje Python 3.x.
* Anaconda Navigator 1.7.0 para la instalación de paquetes y configuración de contextos de ambiente de desarrollo.
* Keras y TensorFlow para el desarrollo de la RNP, en conjunto con al menos, la siguiente lista de librerías:
  + Numpy: Utilizado de manera fundamental para la computación científica.
  + matplotlib: Permite realizar gráficos.
  + pandas: Librería que contiene funciones para realizar análisis de datos.
  + SciPy: Permite realizar operaciones matemáticas referentes a optimización.
  + scikit-learn: Herramienta que contiene métodos de minería de datos tales como preprocesamiento de datos, reducción de dimensionalidad, etc.
* Notepad++ v7.5.4 como editor de código.
* Plotly para generar gráficos tanto en lenguaje Python como de manera nativa.
* Word 2016 para realizar la documentación.
* Git versión 2.16.1 en conjunto con Bitbucket para el versionado tanto de la documentación, como del desarrollo del modelo.
  1. Ambiente de Desarrollo

El ambiente de desarrollo de este estudio está constituido de los siguientes elementos:

* Sony VAIO ultrabook con memoria de 4GB de RAM, y procesador Intel Core i5 de 2.60GHz, con sistema operativo Windows 10 pro 64 bits.
* Computador de escritorio con memoria de 12GB de RAM, y procesador Intel Core i7 de 3.60 GHz con sistema operativo Ubuntu 17.10 64 bits.

1. Plan de Trabajo

A continuación, se presenta el plan de trabajo correspondiente a la preparación de los datos y a la construcción del modelo predictivo para esta investigación en la ilustración 2.

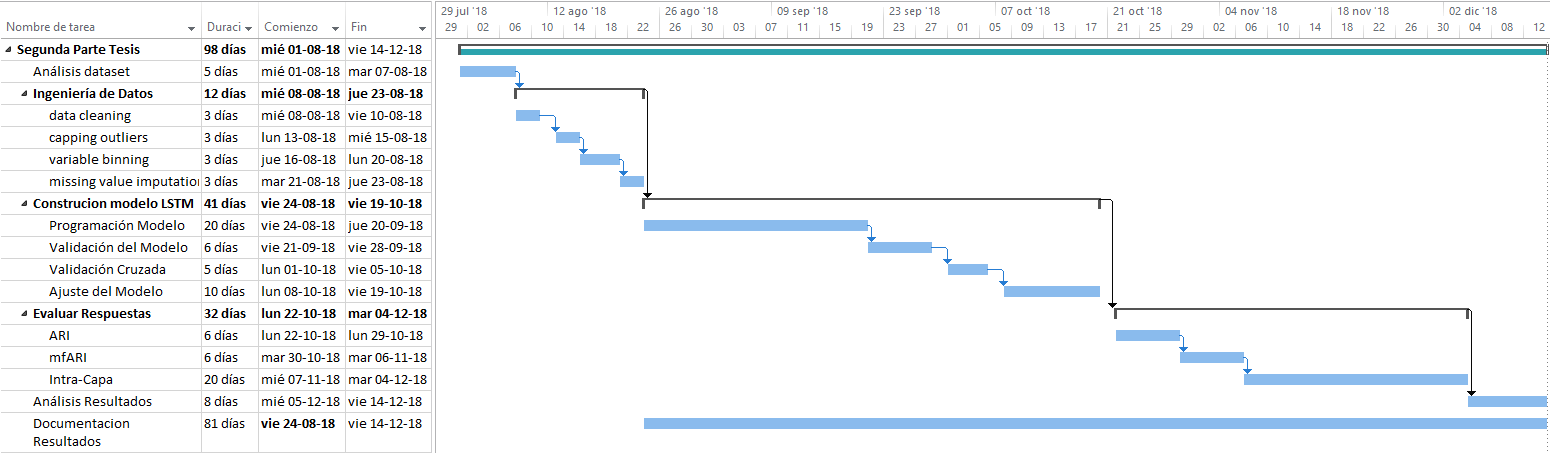


Ilustración 2. Carta Gantt del plan de trabajo. Segunda parte tesis.

(Elaboración propia. 2018)

Capítulo 2: Conceptualización del Estudio

Con la finalidad de abordar la problemática propuesta y crear modelos predictivos, es necesario considerar distintos conceptos que ayudarán a conseguir los objetivos. Tales conceptos hacen referencias a técnicas de entrenamiento supervisado, modelos predictivos, elementos de señales biológicas y su correcta interpretación. También, en este capitulo se abordará el conocimiento actual sobre la temática de la autorregulación cerebral, en el contexto de la medición de esta con respecto a métodos no invasivos.

1. Marco Teórico
   1. Sistema Autorregulador Cerebral (SAC)

Tal como se ha mencionado, el cerebro es un órgano que necesita un flujo constante de nutrientes y oxígeno transportado por medio de la sangre. Ante tal caso, el cerebro dispone de un sistema autorregulador del flujo sanguíneo cerebral, el cual actúa por medio de la resistencia vascular, es decir, en el caso que el flujo sanguíneo cerebral disminuya, la resistencia vascular disminuye y, por el contrario, si el flujo sanguíneo cerebral aumenta, la resistencia vascular aumentará (Fuster et al., 2004). Este efecto es posible verlo en la ilustración 3, y puede ser expresado como:

Donde es la presión arterial media, es la presión intracraneal y es el flujo sanguíneo cerebral. Es posible ver que, si la resistencia vascular aumenta, el flujo sanguíneo cerebral disminuirá y, por otro lado, si la presión arterial media aumenta, también lo hará la resistencia vascular, con lo cual se logra estabilizar la perfusión cerebral ante fluctuaciones del . Los rangos normales del son dentro de , con lo cual se logra suplir la demanda de glucosa y oxígeno. Si el se encuentra por sobre este rango, el delicado tejido cerebral se daña producto del exceso de líquido extracelular, causando ruptura celular por medio del proceso de osmosis (edema vasogénica). Por el contrario, si el está por debajo de este rango, el tejido cerebral también se dañará debido a que este órgano no tiene la capacidad de almacenar nutrientes ni oxígeno, con lo cual, al disminuir el suministro sanguíneo, causaría necropsia en el tejido cerebral (isquemia) (Orbe et al., 2006).

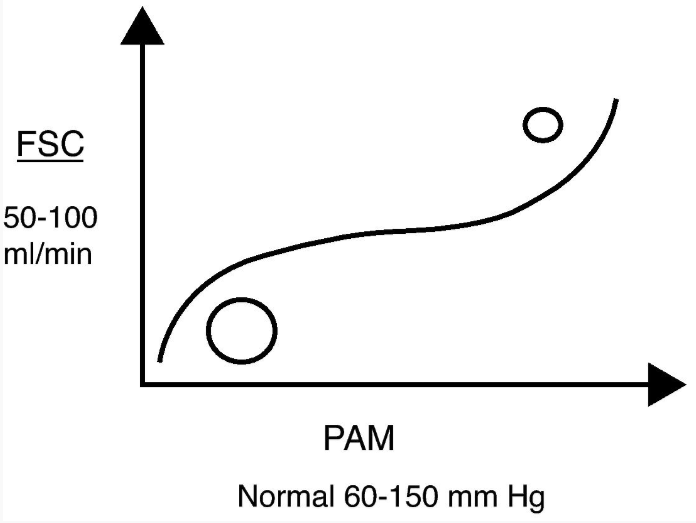


Ilustración 3. Proceso de autorregulación cerebral en base a la presión arterial media y el flujo sanguíneo cerebral.

(Rodríguez-Boto et al. 2015)

* 1. Series de Tiempo

Debido a que tanto el PAM como la FSC corresponden a señales biológicas medidas en función del tiempo, estas componentes son categorizadas como series de tiempo. En tal caso, es posible considerar una secuencia de tiempo como un conjunto ordenado de valores continuos, los cuales son medidos consecutivamente de manera ordenada y cronológicamente expresada como donde . El objetivo principal de medir una o más variables en función del tiempo es predecir o pronosticar la secuencia de sus valores.

Una serie de tiempo puede ser expresada como:

Donde es el índice que indica la secuencia temporal de los posibles valores de la variable continua . Con la finalidad de dar análisis de las series de tiempo, se utilizan variados métodos que permiten y ayudan a extraer información y conocimiento relevante y representativo de relaciones subyacentes entre los datos que conforman la serie temporal. Para tal efecto, es posible diferenciar tres tipos de análisis de series de tiempo en función a su secuencialidad. Estos son extrapolación pronóstica (observación de la serie en el futuro), extrapolación retrograda (en el pasado) e interpolación (momentos intermedios).

Algunas áreas en la industria donde se dan análisis de series de tiempo son:

* **Demografía**
  + Fluctuación de cantidad de habitantes en momentos determinados.
  + Natalidad y mortalidad de habitantes en función del tiempo.
* **Economía y Marketing**
  + Evolución de los precios de productos comercializados.
  + Fluctuación de la oferta y demanda de bienes bursátiles.
  + Índice del precio de las acciones.
* **Medioambiente**
  + Evolución durante el tiempo del nivel de lluvias recogidas en una determinada localidad.
  + Lluvia recogida diariamente en una determinada localidad
  + Fluctuación de la temperatura durante los años.
  1. Componentes de Series de Tiempo

El análisis clásico de las series de tiempo, toman como supuesto tres componentes principales que contienen las variables observadas de la serie. En combinación, los componentes detallados a continuación dan como resultado los valores medidos:

* **Tendencia:** Se identifica como un patrón en un momento dado de la serie de tiempo, que repercute de manera directa en la futura tendencia de dicha serie. Tal tendencia es considerada como un movimiento suave a largo plazo de la serie de tiempo.
* **Estacionalidad:** Se le puede considerar como la prioridad de una tendencia determinada en un espacio de tiempo contenida en la serie, la cual conlleva cambios predecibles y fácil de entender, lo cual puede ser medido de manera explícita, o incluso puede ser eliminada de la serie de tiempo. A tal acción se le llama desestacionalización.
* **Aleatoriedad:** Corresponde a patrones en la serie temporal que no han sido identificados del todo, en términos de las posibles variables independientes que intervienen en la periodicidad de dicha fluctuación. Esto último implica que la serie de tiempo es considerada como un proceso estocástico y aleatorio en ciertos momentos observados.

Los elementos que componen las series de tiempo conjugan entre si una línea de tiempo donde se observa la o las variables dependientes. Esto es expresado como:

Donde es la tendencia, es la componente estacional e es la componente aleatoria.

* 1. Clasificación de las Series de Tiempo

Es posible caracterizar de manera general las series temporales por medio de las siguientes clasificaciones:

* **Estacionarias:** Se considera que una serie de tiempo es estacionaria cuando es estable a través del tiempo. Es posible diferenciar fácilmente a una serie de tiempo con esta condición si al graficarla, sus valores correspondientes a la variable dependiente oscilan entre cercanas a su media y la variabilidad con respecto a tal medida permanece constante en el tiempo. Las series de tiempo estacionarias deben cumplir con:
* **No estacionarias:** Se entiende a esta clase de series de tiempo como la tendencia de variación a través del tiempo, la cual cambia constantemente. Por otra parte, su media posee tendencias a crecer o a aumentar a medida que las observaciones de la variable avanzan en el tiempo. De manera estricta, esta clase de series no cumplen con las características detalladas anteriormente para las series estacionarias.
  1. Sistemas de Medición del Sistema de Autorregulación Cerebral

Una vez que las señales biológicas son recogidas, procesadas, caracterizadas y modeladas, es necesario caracterizar por medio de índices de autorregulación sanguínea cerebral, el nivel de respuesta de dicho sistema ante fluctuaciones del PAM. Para esto, se presentan a continuación algunos modelos que permiten medir y calificar dicha respuesta estabilizadora de la hemodinámica cerebral.

* + 1. Índice de Autorregulación (ARI)

Como método de medición de la calidad del SAC, con frecuencia es utilizado el sistema propuesto por Tiecks et al. (1995) quien, por medio del cálculo de un índice, califica la respuesta autorreguladora del VFSC ante variaciones espontáneas del PAM en una escala de 0 a 9, donde 0 es una respuesta muy deteriorada y 9 una respuesta en excelente estado. Este índice se calcula por medio de una ecuación diferencial de segundo orden, la cual es expresada como:

𝑑𝑃 =

=

=

𝑚𝑉 = 𝑐𝑉𝑚𝑐𝑎

Donde dP es el cambio normalizado del PAM desde su valor de control, el cual es presión P y además el efecto de la presión de cierre crítico (PCC). Esta serie de parámetros pueden ser estimados de manera individual. El valor de la presión arterial es estimado por medio del filtrado de PAM a 0.5Hz. La variable cVmca es la velocidad sanguínea de la arteria media cerebral medida por medio de Doppler transcraneal. La variable 𝑓 corresponde a la frecuencia de muestreo y las dos variables que se asumen como cero durante el tiempo de control son 𝑥1 y 𝑥2. La respuesta del modelo ante el SAC se muestra en la Ilustración 4. Hay tres principales parámetros, los cuales permiten caracterizar este método, los cuales son T (tiempo constante), K (ganancia dinámica autorreguladora) y D (factor de amortiguación).

Tal como se muestra en la Tabla 1 estos parámetros se asocian al índice de autorregulación, como también a la tasa de la autorregulación dinámica.

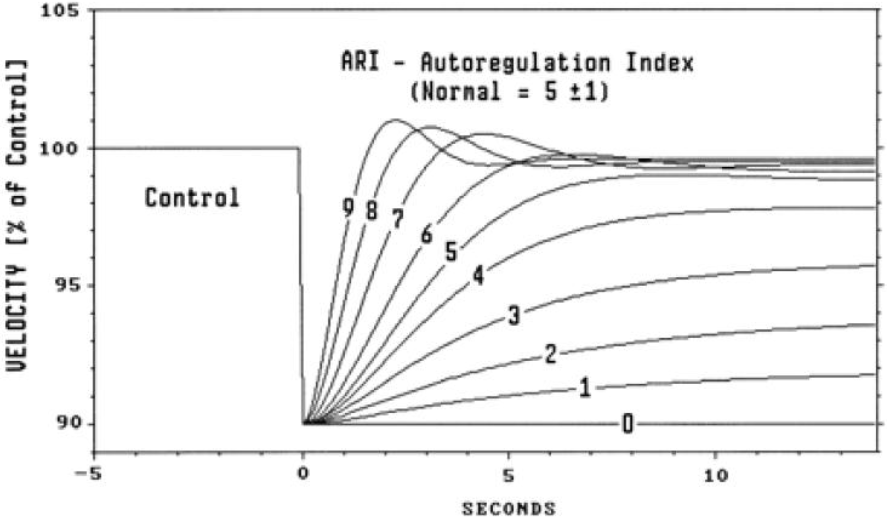


Ilustración 4. Índices de autorregulación según velocidad de respuesta a los cambios de la presión arterial media.

(Tiecks et al., 1995)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| T, s | D | K | ARI |
| … | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 1.6 | 0.2 | 1 |
| 2 | 1.5 | 0.4 | 2 |
| 2 | 1.15 | 0.6 | 3 |
| 2 | 0.9 | 0.8 | 4 |
| 1.9 | 0.75 | 0.9 | 5 |
| 1.6 | 0.65 | 0.94 | 6 |
| 1.2 | 0.55 | 0.96 | 7 |
| 0.87 | 0.52 | 0.97 | 8 |
| 0.65 | 0.5 | 0.98 | 9 |

Tabla1. Índices de Autorregulación según parámetros T (tiempo), D (factor de amortiguación) y K (ganancia dinámica de autorregulación). (Tiecks et al., 1995)

* + 1. Free ARI Model (mfARI)

El método introducido por Tiecks et al. (1995) ha sido incorporado en equipos comerciales de ultrasonido, lo cual es un indicio de la consolidación del uso del método ARI. Incluso, se han efectuado estudios centrados en la mejora de métodos que permitan inducir variaciones del PAM empleando el índice de medición ARI, con la finalidad de la utilización de este en el contexto clínico (Elting et al., 2013, Nogueira et al., 2013).

Sin embargo, la precisión del índice propuesto por Tiecks et al. (1995) no se condice con la reproducibilidad que se debe esperar en la utilización de este, en el contexto clínico. Este índice parece ser bastante robusto cuando se aplica repetidas veces sobre el mismo sujeto, pero su precisión decae al utilizarlo de manera repetida un numero limitados de veces, con lo cual se obtienen muchos falsos positivos (Mahony et al., 2000).

Con estos antecedentes, Chacón et al. (2014) propone un nuevo método alternativo del ya conocido ARI para efectuar la medición del SAC. El modelo propuesto lleva el nombre de Free ARI (mfARI), el cual es expresado como:

Los tres parámetros de la función representan el comportamiento general del VFSC en respuesta a fluctuaciones del PAM. A su vez, estos parámetros pueden ser divididos en dos tipos. Los dos primeros parámetros de la función ( y ) describen el estado constante de respuesta y la respuesta de autorregulación inducido respectivamente por métodos como OCM o Sit-to-Stand. El tercer parámetro () se relaciona con la respuesta de la caída súbita del PAM provocado por una maniobra. El resultado de esta función corresponde a una escala continua de 0 a 9, utilizando un proceso de transformación denominado estandarización.

En la ilustración 5 es posible observar la respuesta del proceso SAC efectuado por medio del método OCM. En este caso, se efectuó la medición del sistema autorregulador con el modelo clásico ARI y el nuevo modelo propuesto mfARI sobre un sujeto de prueba, y los resultados fueron 2.5 y 8.5 respectivamente para cada uno de los modelos.

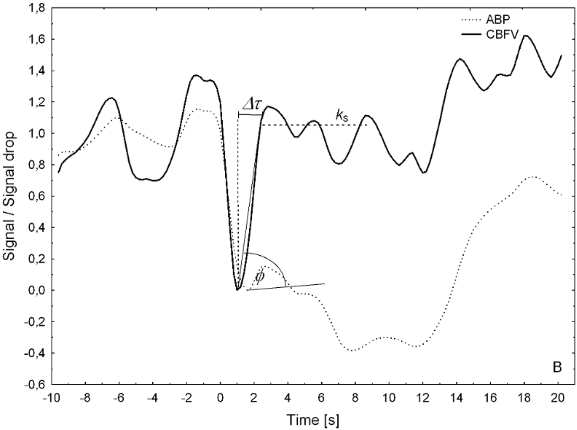


Ilustración 5. Estimulo de PAM (línea punteada) y la respuesta VFSC (línea continua) efectuada por medio de OCM.

(Chacón et al. 2014)

* 1. Generalidades de Redes Neuronales Profundas

Como se ha visto hasta el momento, se han utilizado distintos tipos de modelos predictivos lineales y no lineales con la finalidad de poder caracterizar el comportamiento hemodinámico del SAC. Sin embargo, en el contexto del modelado de dicho sistema biológico en el contexto del método Sit-to-Stand, no se presentan caracterizaciones de este utilizando aprendizaje profundo. Ante tal caso las redes neuronales profundas suponen un método predictivo, el cual representa el comportamiento del SAC, por lo que la salida de este modelo es una señal que es evaluada con índices de autorregulación cerebral presentados anteriormente.

Previamente al trabajo realizado por Hinton et al. (2006), las RNA solían ser con frecuencia arquitecturas superficiales donde no superaban las tres capas, sin embargo, el cerebro de los mamíferos está organizado en múltiples capas (Serre et al., 2007), lo cual corresponde a una analogía de arquitectura profunda. Por otro lado, la complejidad de los datos, sumada a una alta dimensionalidad de estos, vuelve ineficiente el aprendizaje de RNA superficiales, por lo cual se ha sugerido que, con el objetivo de aprender funciones complejas, es necesario la descomposición de esta en distintas capas que permitan aprender de manera abstracta, patrones en tal escenario (Bengio, 2009).

La clave primordial del aprendizaje profundo es la cantidad de capas, las cuales pueden alcanzar cientos de ellas (Bengio, 2009), donde cada uno de los nodos se compone de funciones no lineales. Sin embargo, no se puede alcanzar tal profundidad de capas escondidas sin que se presenten grandes complejidades en el ámbito referente a la gran cantidad de parámetros, como también el desvanecimiento o explosión de los pesos en el proceso de la retropropagación del error (Maas et al. 2013).

Una arquitectura dentro de la categoría de RNP que destaca sobre el análisis de imágenes, es CNN (convolutional neural network). Esta se compone de un conjunto de capas en donde la entrada de cada una de ellas es un arreglo tridimensional de pixeles. En cada una de las capas, el procesamiento de las entradas es parcial, donde la clasificación de las entradas es gradual (LeCun et al., 2015). Para tal efecto, la función de activación más apropiada (Glorot 2011) para las capas ocultas es ReLU (rectified linear unit).

Otra arquitectura de las redes neuronales artificiales recurrentes (RNAR) es LSTM. Este modelo fue propuesto en el estudio realizado por Hochreiter et al., (1997). Se planteó una manera de mantener aprendizaje basado en el método de gradiente más eficiente, donde se trunca y puede aprender a través de pasos en el tiempo por medio de unidades especiales llamadas compuertas.

Estas dos arquitecturas sugieren una manera de abordar el problema del desvanecimiento y explosión del gradiente, al utilizar un gran conjunto de capas para el aprendizaje profundo. Si bien, el gran número de parámetros requeridos para el aprendizaje por medio de RNP complejiza la tarea de construir modelos predictivos, posibilita la adaptación de la red a gran complejidad de datos y a distintas estructuras que hasta el año 2006 no se había alcanzado (LeCun et al., 2015).

Por medio de la investigación realizada por Gamboa (2017), se tienen antecedentes de los beneficios que entregan las RNP en el análisis de señales biológicas correspondientes a series de tiempo en comparación a otras técnicas. También, se estudian las aplicaciones que tienen las RNP al procesar series de tiempo tales como clasificación, modelamiento de series de tiempo y detección de anomalías. Por otra parte, se muestran antecedentes acerca de la dificultad con obtener resultados satisfactorios por medio de RNP en comparación con las redes superficiales, con lo cual es necesario considerar técnicas como GLWUL (greedy layer-wise unsupervised learning), la cual permite entrenar con mayor rapidez a las redes, y resuelve el desvanecimiento o explosión de gradiente (Hinton et al. 2006). Finalmente se concluye que las redes neuronales con muchas capas ocultas tienen mejor desempeño que las redes con estructuras superficiales en el procesamiento de series temporales por medio de la utilización de técnicas tales como GAF (gramian angular field) y MTF (cadenas de transición de Markov) las cuales, por medio de la transformación de series de tiempo en imágenes, es posible utilizar modelos tales como CNN o LSTM.

Incluso cuando las CNN son empleadas para la clasificación de imágenes, también pueden ser empleadas para el procesamiento, modelamiento y clasificación de series de tiempo (Gamboa, 2017, Wang et al., 2017). Las acciones que realizan las CNN son productos puntos entre las entradas y matrices de filtro, y pooling, el cual es aplicado a los resultados del proceso de filtro. Esta técnica permite alcanzar el aprendizaje de invariancias en las variables procesadas, por lo que, al aprender características y propiedades en los datos, es posible realizar clasificación, detección de anomalías, o incluso el modelamiento de series de tiempo (Gamboa, 2017).

A pesar del gran éxito que ha tenido las RNP desde la década pasada, ha tenido grandes criticas debido a que comprender el proceso interno (flujo de optimización y organización de los nodos de capas escondidas) de modelos predictivos es necesario, y se le ha considerado un proceso de “caja negra” (Alain et al., 2016). Sin embargo, por medio del estudio realizado por Shwartz-Ziv et al. (2017), se descubrió que el gradiente estocástico descendente comúnmente utilizado en RNP tiene dos fases distintas, las cuales son minimización empírica del error y comprensión de la representación de los datos. Esto se logró por medio de la visualización del plano de la información presentado por Tishby et al. (2015).

* 1. Gradiente Descendente

El gradiente descendente como método de optimización, es uno de los que más se han empleado en el aprendizaje de los parámetros de las redes neuronales artificiales. Este método permite minimizar la función de error o también llamada costo , la cual no es más que la diferencia entre el valor estimado de la salida de la red neuronal, y el valor real esperado correspondiente a la etiqueta de la instancia. El gradiente descendente es expresado como:

Donde es el peso o parámetro de entrada de cada neurona la cual será modificada por medio de método del gradiente, es la tasa de aprendizaje, la cual indica cuan grande es el paso de recorrido de la función de costo y corresponde al índice de la neurona seguida de la capa escondida en la cual se encuentra.

En la ilustración 6 es posible observar la gráfica de la función de costo de una red neuronal profunda. Para este caso en particular, es ejemplificado el desvanecimiento del gradiente, donde al llegar a valores cercanos a cero, los pesos no repercuten fuertemente en la función del gradiente, por lo que, al aplicar la regla de la cadena, los valores de tales parámetros disminuyen aún más por cada ciclo iterativo o, por el contrario, pueden aumentar aún más para el caso de la explosión del gradiente (Pascanu et al., 2013).

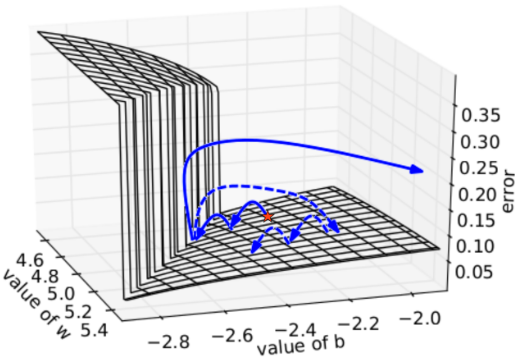


Ilustración 6. Ejemplo de la gráfica de con respecto a b (bias) y W (pesos de aprendizaje)

(Pascanu et al. 2013)

* 1. Desvanecimiento del Gradiente

Un problema recurrente al aumentar la cantidad de capas escondidas de una red neuronal recurrente (RNR) es el desvanecimiento o explosión del gradiente. Esto implica que los valores con que se actualizan los pesos de cada conexión neuronal se desvanezcan. Para comprender más a fondo esta problemática, se considera la siguiente representación de una RNR:

Donde es el peso de entrada de la neurona, y es la salida en un tiempo determinado de la misma neurona, la cual ingresa como entrada a esta. Ante esto, se le considera una función compuesta como:

Para este caso en particular, al representar la salida de la neurona de tipo sigmoidal, se tiene que su representación derivativa es:

Con esto, es posible ver (ilustración 7) que el valor de la función disminuye en casi al aplicar la derivada con la finalidad de conocer su gradiente y, por consiguiente, por medio de la regla de la cadena, se multiplicara de manera sucesiva valores tendientes a 0, lo cual provoca desvanecimiento de los valores asignados a los pesos.

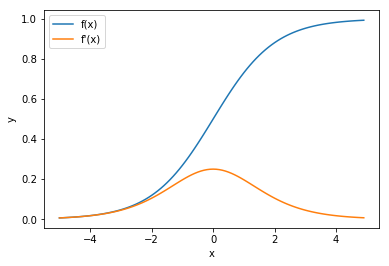


Ilustración 7. Derivada de sigmoidal con respecto al producto punto entre los pesos y variable de entrada.

(Elaboración propia. 2018)

Por otra parte, Maas et al. (2013) en su estudio propone la utilización de distintas funciones de activación las cuales ayudan a disminuir el efecto del desvanecimiento del gradiente. Estas funciones son tangent (tanh), rectified linear (ReL) y Leaky rectified linear function (LReL) las cuales se muestran en la ilustración 8. Si bien, estas funciones ayudan a disminuir tal efecto sobre las RNP, es posible encontrar una arquitectura que mitiga aún más el desvanecimiento de los pesos de las capas escondidas para redes neuronales recurrentes. Esta arquitectura es llamada long short term memory (LSTM).

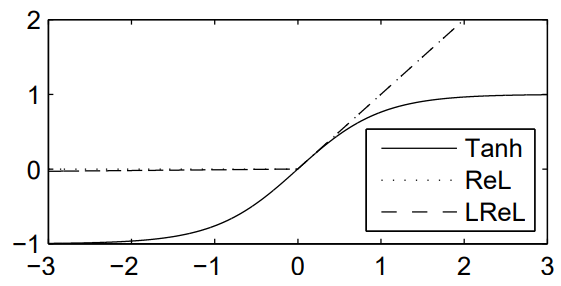


Ilustración 8. Funciones de activación no lineales utilizadas en capas escondidas.

(Maas et al., 2013)

* 1. Long Short-Term Memory (LSTM)

Este tipo de arquitectura aplicada a redes neuronales recurrentes, las cuales por medio de esta dan solución al problema de la explosión o desvanecimiento del gradiente (Hochreiter et al., 1997). Permite salvar los retrasos prolongados de las conexiones recurrentes de las capas escondidas, forzando las entradas y salidas apropiadas, de esta manera protegiendo a los pesos del desvanecimiento o explosión de sus valores asignados. LSTM fuerza el flujo del error inverso a un valor constante por medio de la memoria de estados pertenecientes a unidades de memoria especiales llamada célula. Este valor constante es añadido al error el cual permite reducir el efecto multiplicativo de gradientes pequeños durante el proceso de aprendizaje en la regla de la cadena.

La dependencia del tiempo y el efecto producido por las anteriores entradas son controladas por medio de un mecanismo llamado forget gate. Por medio de este mecanismo es posible determinar que estados son eliminados de la memoria de la célula o recordados.

En la ilustración 9 se muestra como es la arquitectura y el flujo de una célula dentro del modelo LSTM. Los datos fluyen de izquierda a derecha, donde es la entrada en el tiempo actual, y es la salida de la célula anterior. Las dos entradas son transformadas en una sola, de esta manera conforman una sola entrada a la célula.

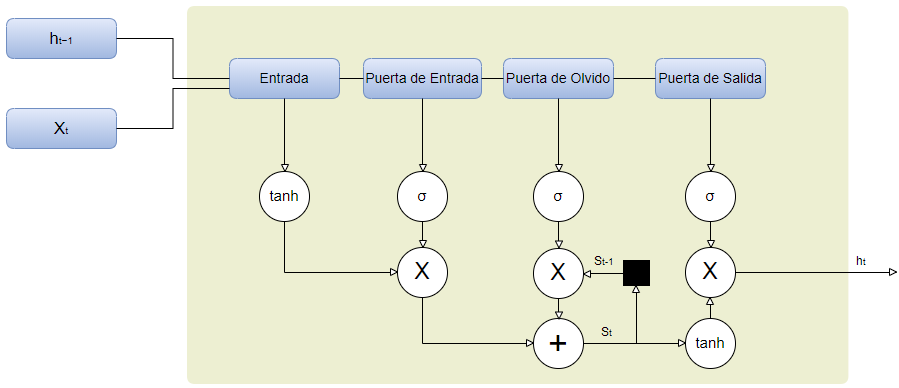


Ilustración 9. Estructura de una célula de arquitectura LSTM

(Elaboración propia. 2018)

* + 1. Compuerta de Entrada

Las entradas son transformadas a una escala entre -1 y 1 por medio de la función de activación *tanh*. Esta función es expresada como:

Donde y son los pesos de las entradas de la célula anterior y la salida de esta respectivamente, y es el biasde la neurona.La entrada de la célula es entonces multiplicada por elemento de la salida de la puerta de entrada. El nodo de entrada puede ser considerado como una capa escondida, donde la función de activación utilizada es sigmoidal con las entradas como y . Por consiguiente, la salida de esta capa escondida es un valor numérico entre 0 y 1. De esta manera es posible determinar que entradas serán anuladas o activadas. Esta puerta de entrada es expresada como:

Entonces, la salida de la puerta de entrada de la célula LSTM puede ser expresada como una decisión de tipo or*,* donde sus posibles salidas pueden ser o determinadas por la función de activación sigmoidal utilizada por esta capa escondida.

* + 1. Compuerta de Olvido y Estado Interno de LSTM

El estado interno expresado como (ilustración 9), corresponde a un valor numérico con desfase de un tiempo, el cual es añadido a la salida de la puerta de entrada con la finalidad de determinar la relación entre las entradas separadas por fases de tiempo por medio de ciclos recurrentes internos. Por otra parte, la puerta de olvido posee una función de activación de tipo sigmoidal, la cual permite determinar que estados deben ser recordados, y cuáles deben ser olvidados en función de un paso de tiempo de desfase para la comparación de estados (actual y previo). Esto puede ser expresado como:

La salida de la puerta de olvido puede ser o y tales salidas pueden ser consideradas como pesos () para el estado interno de la LSTM. Por otra parte, las salidas son añadidas a la entrada y no multiplicadas entre sí, tal como se efectúa en las redes neuronales recurrentes, lo cual reduce el problema de desvanecimiento o explosión del gradiente (Pascanu et al., 2013). Esto último, es expresado como:

* + 1. Compuerta de Salida

La puerta de salida de la arquitectura LSTM tiene dos componentes principales, una decisión de 1 o 0 dada por una función sigmoidal, la cual recoge la salida entre 1 y -1 de una función de activación de tipo *tanh*, la cual tiene como entrada el estado del tiempo actual. De esta manera, la función de la puerta de salida puede ser expresada como:

Entonces, la salida de esta fase está dada por una función de tipo or (sigmoidal) la cual puede tener dos valores, o *σ*. La salida está representada como (ilustración 9).

* + 1. Reducción del Desvanecimiento

La salida de la célula correspondiente a la última compuerta es una función compuesta, la cual es generada de manera recurrente del estado interno. Esta función es expresada como:

Y su derivada parcial con respecto a su desfase anterior es:

Lo cual implica que, por medio de la regla de la cadena, corresponde a una función de tipo denotada por su forma exponencial, equivalente a la multiplicación consecutiva del número de desfases que posee el retardo, acorde a la memoria interna del ciclo incluido en la compuerta de salida de la célula. A diferencia de la regla de la cadena aplicada a función de activación de tipo sigmoidal, los valores asignados a los pesos por medio del gradiente descendente utilizando para esto, derivadas parciales no disminuye a medida que se agregan nuevas capas ocultas (Sak et al., 2014).

* 1. Métodos de aprendizaje

Uno de los puntos a considerar al momento de refinar el modelamiento de un sistema dinámico como lo es el SAC, es determinar distintas formas de evitar sesgo o varianza, como también la optimización de la etapa de entrenamiento y validación por medio de la disminución del tiempo de computo, a la vez que se logra alcanzar óptimos locales cercanos al global. Para tal efecto, es necesario adaptar previamente los datos de entrenamiento, realizar elección de hiperparámetros, métodos de optimización, uso de unidad de procesamiento grafico (GPU), o recurrir a técnicas de penalización de pesos. Cualquiera sea la elección, el objetivo por una parte es lograr la disminución de tiempo de procesamiento con la finalidad de iterar de manera óptima la construcción del modelamiento del SAC, y además lograr un balance entre ajuste y simplicidad del modelo ante los datos tanto de test como de validación.

* 1. Funciones de Activación

Un componente vital para construir redes neuronales es la función de activación. Es posible encontrar distintas funciones que permiten modelar la no linealidad del comportamiento de los datos. Para lograr tal efecto, por mucho tiempo fue utilizada la función de activación de tipo sigmoidal, la cual se expresa como:

Sin embargo, es factible notar que debido a que sus posibles valores que van desde cero a uno, la centralización de sus salidas no es cero. Esto repercute directamente en el procesamiento del error inverso. Por otra parte, esta función de activación conlleva el desvanecimiento del gradiente (Maas et al., 2013). Para remediar estos problemas, una alternativa es la utilización de la función tangente hiperbólica. Esta función es expresada como:

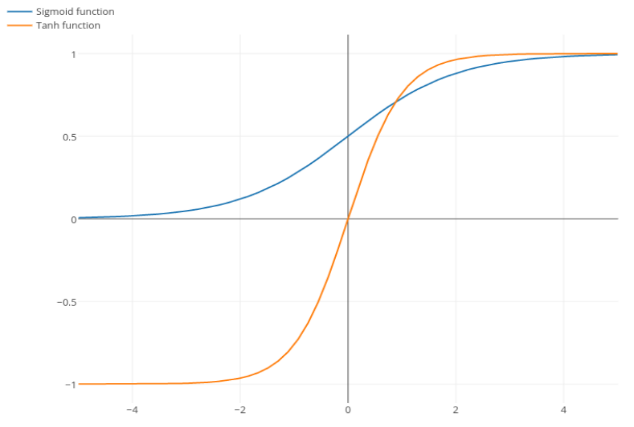


Ilustración 10. Grafica de las funciones tanh (anaranjado) y sigmoide (azul)

(Elaboración propia. 2018)

Es posible observar en la ilustración 10, como la función tanh está re-escalada a cero, a diferencia de la función sigmoide. Otras funciones disponibles son rectified linear (ReL) y Leaky rectified linear function (LReL). Cada una de estas funciones poseen diferentes desempeños, dependiendo de la tarea y los datos en cuestión.

* 1. Cantidad de Capas Escondidas

Por lo general, mantener una cantidad de capas escondidas mayor al optimo, es seguro, es decir, no afecta a la convergencia del modelo. Sin embargo, el tiempo de procesamiento puede aumentar para tal caso. Por otra parte, si el modelo contiene una cantidad menor que el óptimo de capas escondidas, es probable que el modelo sea muy simple para caracterizar el comportamiento de los datos (Zhukovyts’kyy et al., 2018), a esto se le llama sesgo. Es por esto que mantener una gran cantidad de capas escondidas es una idea factible, y mantiene el modelo flexible para filtrar la información más apropiada para el modelo pre-entrenado.

* 1. Inicialización de Pesos

Al momento de inicializar los pesos de las neuronas, es necesario considerar que para algunas funciones de activación como sigmoide, valores de pesos altos causara la saturación de la función de activación, provocando que terminen algunas neuronas muertas. Por el contrario, si los pesos son inicializados en valores muy bajos, los valores del gradiente serán también muy bajos. Por lo que los pesos deben ser inicializados considerando una media de dispersión. Es por esto que la inicialización debe poseer una distribución uniforme (Glorot et al, 2010)

* 1. Métodos de Optimización

Es recomendable considerar estos métodos como hiper-parámetros, de modo que, en la etapa de construcción del modelo, se vuelve necesario probar algunos de estos. Debido a que el método estocástico del gradiente descendente pudiera no ser el óptimo para todos los casos, es posible encontrar métodos que permitan una mayor flexibilidad en el proceso de aprendizaje supervisado. Tal es el caso de métodos AdaGrad (Duchi et al., 2011), Adam (Kingman et al., 2014), AdaDelta (Zeiler et al., 2012), etc. Estos métodos de aprendizaje proveen un índice de aprendizaje adaptativo, donde el parámetro lambda (tamaño del paso por cada iteración de descenso por la pendiente) se adapta a la derivada parcial del error con respecto a la función de costo.

* 1. Técnicas de Regularización

El objetivo por el cual se busca modelar un fenómeno en particular es la generalización, la cual hace referencia a la capacidad de realizar predicción de datos que no han sido parte del conjunto de entrenamiento. Es por esto, que se busca el balance entre la simplicidad y complejidad del modelo, con la finalidad de disminuir el error tanto del conjunto de validación, como de prueba. Para lograr tal efecto se emplean técnicas que permitan regular tanto la influencia sobre el modelo de las variables de entrada como los pesos de las neuronas.

* + 1. Dropout

Esta técnica fue propuesta por Srivastava et al. (2014), la cual permite eliminar de manera probabilística algunas neuronas, con la finalidad de lograr una simplicidad del modelo y disminuir el sobreajuste. Una buena elección del hiper-parámetro que controla la probabilidad de eliminar neuronas de una determinada capa, es 0.5, sin embargo, esta elección depende de la naturaleza de los datos que se intentan modelar. Si se busca una menor complejidad del modelo, este hiper-parámetro debe aumentar. Es necesario considerar que este método debe ser desactivado durante la fase de test y activado durante el entrenamiento.

* + 1. L1

Este método penaliza el valor absoluto de los pesos, el cual es incluido en la función de costo, y también debe ser minimizado por medio de algún algoritmo de optimización. Por otra parte, L1 tiende a disminuir todos los valores de los pesos de las conexiones entre los nodos a cifras cercanas a cero, mientras permite a algunos pesos aumentar su valor. Este método es expresado como:

* + 1. L2

Este método penaliza el valor cuadrados de los pesos, el cual al igual que L1, es incluido en la función de costo, y también debe ser minimizado por medio de algún algoritmo de optimización. Por otra parte, L2 tiende a disminuir todos los valores de los pesos de las conexiones entre los nodos. Este método es expresado como:

Donde es el vector correspondiente a variables de entrada al modelo, es la cantidad de posibles valores que puede tomar la variable de entrada (niveles) y es el nivel actual de la variable de entrada.

* 1. Cantidad de Iteraciones de Entrenamiento

La técnica para encontrar la cantidad optima de ciclos en la fase de entrenamiento, consiste en comenzar en una cantidad estándar, la cual después de visualizar el error de entrenamiento versus el error del conjunto de prueba, debe ser ajustado en base a los siguientes criterios; si el error de entrenamiento disminuye, pero el error de prueba aumenta (sobreajuste), la cantidad de iteraciones debe ser menor, por el contrario, si el error de entrenamiento aumenta y también lo hace en la fase de prueba (bajo ajuste del modelo), debe aumentar la cantidad de iteraciones. Es necesario tener en cuenta que el caso ideal, el cual indica la cantidad optima de iteraciones es cuando el error tanto del conjunto de prueba como de validación disminuye al mínimo posible.

1. Estado del Arte
   1. Método Sit-to-Stand y Medición del SAC

Aaslid et al. (1989) propuso un método no invasivo, el cual, por medio de Doppler ultrasónico transcraneal, permite evaluar la autorregulación cerebral humana. Este método plantea la estimulación autorreguladora, la cual es causada por la rápida desinflación de manguitos de presión en los muslos, lo que permite medir y evaluar el SAC, comparando PAM y VFSC durante el proceso autorregulador.

Por otro lado, Tiecks et al. (1995) propone por medio de una ecuación diferencial de segundo orden llamada “índice de autorregulación” (ARI), la puntuación del nivel de autorregulación cerebral. Los valores con los que se puede calificar el SAC es de 0 a 9, donde la puntuación mínima determina cuán normal es la regulación de la VFSC bajo cambios de presión de perfusión y, por el contrario, la calificación máxima indica una autorregulación en excelente estado. Sin embargo, según el estudio realizado por Mahony et al. (2000) se muestra que, para algunos sujetos, el índice de autorregulación produce valores muy bajos, siendo de esta manera considerados como valores atípicos. Por otra parte, es posible reconocer otro modelo de clasificación de SAC, el cual es propuesto por Chacón et al. (2017) y denominado “índice de autorregulación de modelo libre” (mfARI). Este modelo a diferencia del clásico ARI, no está limitado por respuestas de sistemas lineales y no necesita ser calculado por modelos de ajuste producidos por un modelo matemático arbitrario. Además, puede caracterizar respuestas lineales como no lineales. Este modelo utiliza tres parámetros; el primero corresponde al tiempo que tarda VFSC en alcanzar estabilización, es decir, el tiempo de transición de respuesta de PAM; el segundo parámetro es una constante denominada K, la cual corresponde a la zona de estabilización de la señal; y el último parámetro es el ángulo formado entre la representada por VFSC y la señal transitoria de PAM. Además, por medio de regresión lineal multivariante, fue posible interpretar los tres parámetros en tan solo uno, en la misma escala que el modelo ARI.

La investigación realizada por Hague et al. (1988), señala que el cambio en la postura corporal está asociado con alteraciones en la presión de perfusión. Mientras se pasa de un estado en reposo a estar de pie, la presión sanguínea arterial dentro de la cabeza disminuye en un 20 a 30 mmHg y la presión sanguínea yugular decae en un 5 a 8 mmHg. Estos cambios metabólicos inducen a SAC a que la resistencia vascular cerebral disminuya, lo que provoca la estabilización de la VFSC por medio del mecanismo de vasodilatación. Esto último, da cabida a un nuevo campo de investigación, el cual se centra en la variación espontánea del PAM bajo las distintas posturas, por consiguiente, permite observar y analizar el SAC por medio de la VFSC.

Una de las primeras investigaciones realizadas en base a la presión arterial con respecto a posiciones corporales es la propuesta por Krieglstein et al. (1978), quien por medio de una mesa motorizada dio análisis a la presión arterial en conjunto a la presión intraocular considerando dos posiciones; 60° semi derecho y 30° cabeza abajo. Por medio de este procedimiento el cual consideraba la gravedad como mecanismo para inducir cambios de presión arterial, no logro demostrar relaciones significativas entre posiciones corporales y presión intraocular.

Otro estudio posterior, es el realizado por Hague et al. (1988), en el cual buscaban relaciones entre la resistencia de los vasos sanguíneos de la retina, y las posturas corporales. Con la finalidad de simplificar y acotar la problemática propuesta, se decidió considerar constante otros componentes metabólicos. Para este estudio, se consideraron dos variables las cuales son, presión sanguínea arterial oftalmológica y la resistencia vascular ocular en un total de tres posiciones corporales (sentado, acostado y parado). Finalmente, fue posible identificar un mecanismo de autorregulación en 13 de 18 cambios de calibre desde la postura sentado a parado, y 13 de 22 cambios significativos de calibre desde la postura parado a acostado. Por consiguiente, 26 del total de 40 cambios del calibre arteriolar mostraron un cambio en base a respuestas provocadas a la variación de la presión intraretinal, lo cual no es concluyente en explicar la naturaleza tras la autorregulación sanguínea, requiriendo para dicho fin, nuevos estudios referentes a tal caso.

Por medio del supuesto de que personas envejecidas poseen SAC deteriorado, se formularon estudios enfocados a determinar si existe relación entre la edad del paciente y la respuesta del FSC tardía ante distintas posturas. Tales son los casos propuestos por Gribbin et al. (1971) y Edlow et al. (2010) los cuales, por medio de muestras de sujetos entre los 20 y 78 años, con la posición acostado, sentado y parado, determinaron que no existen hallazgos concluyentes en afirmar que hay relación entre la edad del sujeto y la velocidad de respuesta del SAC en mantener el FSC estable. Sin embargo, a pesar de que los estudios se enfocaron en analizar la edad como una de las componentes principales, se encontraron indicios al determinar que si hay relación entre posturas corporales y la presión de perfusión cerebral (PPC), debido a los cambios y variaciones de la hemoglobina al cambio de posiciones corporales. En cada una de las posiciones, los sujetos permanecieron dos minutos en las posiciones corporales antes de ser monitoreadas las variables durante otros dos minutos más. Las variables en cuestión fueron la deoxihemoglobina, la concentración de hemoglobina, la concentración de oxihemoglobina, y la velocidad relativa del flujo sanguíneo cerebral.

Con la finalidad de estudiar la respuesta del SAC ante variaciones del PAM, existe una serie de métodos con los cuales es posible inducir a este mecanismo biológico a grandes variaciones de presión de perfusión cerebral. Uno de los métodos más utilizados es la oclusión de muslos. Este método por medio de manguitos inflables ubicados en los muslos, los cuales son desinflados rápidamente, es posible provocar una caída brusca del PAM (Mahony, Panerai et al., 2000). Otro método que permite el análisis de la respuesta de VFC es Sit-to-Stand, el cual, por medio de distintas posturas corporales, sería posible observar fluctuaciones de PPC en la transición entre ellas (Sorond et al., 2009). Y la maniobra denominada Valsalva, la cual consiste en exhalar con la glotis cerrada o con la boca y la nariz cerradas, de esta manera provocando presión intraabdominal (Greenfield et al., 1984).

La maniobra Sit-to-Stand a diferencia de OCM, es una técnica menos invasiva, la cual conlleva menos riesgos en comparación a la anterior, debido a que el método OCM no es aplicable de manera segura sobre personas de la tercera edad, niños y embarazadas (Pickering et al., 2007). Debido a esto, el método Sit-to-Stand ha sido una alternativa eficaz a la medición de VFSC en respuesta a variaciones del PAM (Meel-van den Abeelen et al., 2014; Sorond et al., 2009; Van Beek et al., 2008). Por otra parte, se ha comprobado que los resultados obtenidos por medio del método Sit-to-Stand son similares a los obtenidos a través de la oclusión de muslos (Sorond et al., 2009). Además, el supuesto para los estudios referentes a la utilización de Sit-to-Stand es que no hay diferencias entre una posición y otra.

Sin embargo, Gao et al. (2015) demostró que por medio del análisis de wavelet de coherencia (WPCO) y la descomposición en seis intervalos de frecuencia de la señal correspondiente a un delta [] y el PAM, es posible determinar intervalos donde dicha función entrega como resultado, valores menores de la señal durante la maniobra Sit-to-Stand para personas de la tercera edad (edad:68.9 ± 7.1) en contraste a personas jóvenes (edad:24.9 ± 3.2). Estos resultados son atribuidos a la relación directa de la edad del sujeto.

Otra manera que se ha utilizado para determinar diferencias entre las posiciones o transiciones del método Sit-to-Stand, es la expuesta por Mahdi et al. (2017), quien, por medio de la utilización de distintos índices de medición y autorregulación, encontró diferencias de VFSC entre las dos posiciones adoptadas durante la ejecución de este método. Los índices que fueron utilizados son ARI, Mx (presión media), Sx (presión sistólica), Dx (presión diastólica), FIR (finite impulse response) y ARX (autoregressive with exogenous input), los cuales fueron comparados entre sí por medio del coeficiente de correlación intraclase. Además, para medir los cambios del SAC entre las posturas, se utilizó el coeficiente de variación. Finalmente, los resultados sugieren que los índices más acertados para este contexto fueron Mx, seguido de Sx y Dx, ya que el coeficiente de correlación intraclase fue más alto, y la mayor reproducibilidad corresponde a la posición de pie, luego de que se midiera el SAC inmediatamente después de la transición entre las dos posturas.

El estudio realizado por De Heus et al. (2018) muestra la comparación entre un grupo de control sano de la tercera edad, y otro con enfermedades tales como Alzheimer y daño cognitivo leve utilizando dos posiciones de Sit-to-Stand. La primera en estado de reposo (sentado), y de pie. El proceso de autorregulación cerebral fue evaluado durante el proceso de pasar entre estas dos posiciones, lo cual conlleva disminución de la presión arterial media. De esta manera se induce el efecto denominado hipotensión ortocástica. La estimación de reflejos de baroreceptores fue efectuada por medio de análisis de función de trasferencia y el cálculo de respuesta de frecuencia cardiaca durante el proceso ortocástico. Los resultados sugieren que las personas con demencia poseen un SAC en mejores condiciones en comparación a personas de la misma edad con daños cognitivos leves. Por otra parte, se pudo diferenciar que, durante el estado en reposo, los índices de autorregulación (ARI) no fueron decisivos en la clasificación de los sujetos. Por el contrario, durante el proceso ortocástico se pudo diferenciar las variaciones de ARI entre los distintos sujetos.

Existen diversas maneras de estimular el PAM con la finalidad de medir el SAC además de las señaladas hasta ahora. Sin embargo, es posible evaluar la respuesta del sistema autorregulador incluso en estado de reposo, lo cual permite evitar la difícil implementación clínica de métodos estimuladores del PAM. Para tal efecto, el sistema estándar de identificación para evaluar el SAC es el análisis de función de trasferencia (Claassen et al., 2016). En base a esto, el estudio formulado por Chacón et al. (2018) busca comparar el modelamiento dinámico del SAC para sujetos en reposo, por medio de SVM (LFIR y NFIR), y la maniobra OCM en conjunto con Sit-to-Stand. Además, las señales de respuesta del modelo y las dos maniobras fueron evaluadas tanto por ARI como también con mfARI. Finalmente, los resultados sugieren que el menor coeficiente de variabilidad (19.3%) entre el modelo y las señales recogidas por medio de maniobras corresponde al índice mfARI en conjunto con la maniobra Sit-to-Stand, obteniendo de esta manera un coeficiente de correlación de 0.7 entre la salida del modelo y la señal real. Con esto se concluye que por medio de modelados de variaciones espontáneas del PAM, funciona como alternativa a maniobras para inducir fluctuaciones del PAM.

* 1. Modelamiento de la Dinámica del SAC

Con la finalidad de comprender más a fondo la dinámica del SAC, se utilizan con frecuencia modelos lineales de caja negra. Sin embargo, la naturaleza de este sistema biológico autorregulador corresponde a un comportamiento no lineal, lo cual no puede ser analizado a profundidad con tales modelos (Latka et al., 2005). Con esto, se ha de conocer la relevancia de la utilización de modelos lineales y no lineales para el análisis del SAC.

Se han utilizado distintos métodos no lineales con el propósito de modelar la no estacionalidad y dinamismo de las señales capturadas al analizar el SAC. Algunos de estos métodos utilizados han sido análisis wevelet (Peng et al., 2010), kernel de tipo Winer-Laguerre (Mitsis et al., 2002) y SVM (Chacón et al., 2011). Entre toda una variedad de métodos que permiten modelar el comportamiento del SAC, se ha destacado uno por sobre los demás, el cual ha sido reportado en la investigación de Chacón et al. (2011), donde se destaca la utilización de herramienta de modelado multivariado no lineal SVM.

La tesis efectuada por Umaña (2013) utilizó datos de 18 voluntarios, los cuales por medio del método OCM y tres posiciones corporales (sentado, parado y acostado), fue posible medir el índice ARI y mfARI, comparando los dos con la finalidad de obtener diferencias entre las distintas posiciones. El modelo utilizado fue de tipo lineal como función de transferencia, al igual que métodos autorregresivos con entrada exógena (ARX). La entrada del modelo fue la variación espontánea de presión en cada hemisferio cerebral por medio del dispositivo Doppler transcraneal. La hipótesis alternativa no fue sustentada por medio de esta clase de método, y los resultados obtenidos no permitieron diferenciar posiciones en el método Sit-to-Stand.

Por otro lado, Peñaloza (2017) en su tesis de magister centro la investigación en analizar las señales recogidas por medio del método Sit-to-Stand. El objetivo principal es determinar si las posiciones corporales influyen en el SAC y además encontrar la posición que facilita de mayor manera la evaluación del índice de la respuesta ante variaciones de presión arterial. Los modelos utilizados fueron de tipo no lineal FIR (finite impulse response) y ARX (autoregression with exogenous variable). Finalmente, los resultados obtenidos por medio del modelo ARI y mfARI fueron analizados utilizando test de hipótesis, determinando de esta manera que no existían diferencias significativas entre las distintas posiciones corporales empleando para ello el método SVR en modalidad dinámica. De esta manera, la hipótesis alternativa fue desechada, dejando así abierta la necesidad de realizar un estudio referente a esta temática utilizando un modelo más sofisticado como lo es redes neuronales profundas recurrentes.

* 1. Redes Neuronales y Hemodinámica Cerebral

Las redes neuronales artificiales han sido utilizadas en variadas áreas en la biomedicina (Príncipe et al., 2000), debido a que poseen un gran atractivo al permitir flexibilidad, capacidades de aprendizaje, y posibilita a modelar comportamientos no lineales multivariados relacionados al PAM y VFSC.

Tal es el caso de estudio abordado por Xue et al. (1992) que por medio de RNA busco el modelamiento no lineal del complejo QRS, el cual le permitió estudiar de mejor manera el comportamiento hemodinámico. Con tal finalidad, utilizó como salida de la RNA, una función no lineal sigmoidal, en conjunto con una capa escondida.

Por otra parte, en el estudio propuesto por Mitsis et al. (2002), se utilizó RNA basándose en la implementación de Volterra-Wiener, con el propósito de estudiar la no linealidad del comportamiento del SAC durante la fluctuación espontánea del PAM. Además, de acuerdo con el estudio realizado por Chacón et al. (2004), en el cual se realizaron comparaciones entre modelos tradicionales de análisis del SAC (regresión lineal y análisis de función de transferencia), se obtuvieron mejores resultados a través de RNA que con tales modelos lineales.

Con respecto a diferentes arquitecturas de RNA, Chacón et al. (2005) realiza comparación de resultados al analizar la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral por medio de modelos que caracterizan la hemodinámica, los cuales proveen patrones para evaluar las diferentes enfermedades cerebrovasculares. El mejor resultado obtenido correspondió a red neuronal de tipo feed-forward con retardo en el tiempo y utilizando el algoritmo Levenberg-Marquardt.

Por medio de un espectroscopio de infrarrojo cercano funcional (fNIRs), Truong et al. (2008) realizo un estudio referente al estudio de la hemodinámica cerebral utilizando señales que indicaban un patrón sanguíneo correspondiente a una serie de trabajos mentales. Para tal fin, se utilizó el preprocesamiento de las señales recogidas por el fNIRs. Las señales fueron procesadas a variables de entrada para un perceptrón multicapa en modalidad clasificador. La precisión del clasificador llego a un 99.9%.

Otro estudio referente al análisis de la hemodinámica cerebral utilizando RNA, es el presentado por Abibullaev et al. (2011), quien por medio de una transformación continua de wavelet (CWT) de las señales recogidas por un fNIRs, y la utilización de técnica de umbral suave, entreno una RNA con datos irrelevantes reducidos. El tipo de RNA es de tipo clasificador, donde las salidas corresponden a una decodificación de tareas mentales asociadas con la oxigenación cerebral medida por fNIRs. Se utilizaron dos tipos distintos de algoritmo de optimización en el proceso de la propagación del error. El mejor resultado obtenido en la clasificación fue de un 94% de precisión.

Finalmente, un estudio que cobra relevancia para el análisis de enfermedades cerebrovasculares es la investigación realizada por Nakajima et al. (2015), quien comparo los resultados obtenidos por RNA y el juicio experto por medio de imágenes de perfusión miocárdicas (MPI). El objetivo principal era lograr clasificar por medio de los dos métodos, 106 pacientes con enfermedades coronarias, dentro de los cuales, el grupo objetivo era pacientes con antecedentes de haber sufrido isquemia cerebral. Los resultados obtenidos por medio de RNA fueron similares al análisis experto de MPI. Sin embargo, incluso cuando los resultados fueron sin grandes diferencias en la precisión, RNA permitió un punto diferente para juzgar anomalías en los pacientes que han sufrido de enfermedades cerebrovasculares.

# Referencias

Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, & Nornes H. (1989). Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*, 45–52.

Abibullaev, B., An, J., & Moon, J. (2011). Neural network classification of brain hemodynamic responses from four mental tasks. *Int. J. Optomechatronics 5*, 340–359.

Alain, G., & Bengio, Y. (2016). Understanding intermediate layers using linear classifier probes. *arXiv preprint arXiv*.

Beek, V., Claassen, J., Olde, R., & Jansen, R. (2008). Cerebral autoregulation: An overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1071–1085.

Bengio, Y. (2009). Learning deep architectures for ai. *Foundations and trends® in Machine Learning 2.1*, 1–127.

Boto, R., Garvía, R. M., González, G. R., & Rivas, M. J. (2015). Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal. *Neurología*, 16-22.

Bunge, M. (2014). La ciencia, su método y su filosofía. *Sudamericana*.

Chacón, M., Araya, C., & Panerai, R. (2011). Non-linear multivariate modeling of cerebral hemodynamics with autoregressive support vector machines. *Medical Engineering Physics*, 180–187.

Chacón, M., Blanco, C., Panerai, R., & Evans, D. (2005). Nonlinear Modeling of Dynamic Cerebral Autoregulation Using Recurrent Neural Networks. *Springer, Berlin, Heidelberg*, 205-213.

Chacón, M., Jara, J., & Panerai, R. (2014). A new Model-Free index of dynamic cerebral blood flow autoregulation. *Plos One*.

Chacón, M., Noh, S., Landerretche, J., & Jara, J. (2018). Comparing Models of Spontaneous Variations, Maneuvers and Indexes to Assess Dynamic Cerebral Autoregulation. *Intracranial Pressure & Neuromonitoring XVI. Springer*, 159-162.

Claassen, J., Meel-van den Abeelen, A., Simpson, D., Panerai, R., & CARNet. (2016). Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 36.4*, 665-680.

De Heus, R., De Jong, D., Sanders, M., Van Spijker, G., Oudegeest-Sander, M., Hopman, M., & Classen, J. (2018). Dynamic regulation of cerebral blood flow in patients with Alzheimer disease. *Hypertension 72.1* , 139-150.

Duchi, J., Hazan, E., & Singer, Y. (2011). Adaptive subgradient methods for online learning and stochastic optimization. *Journal of Machine Learning Research*, 2121-2159.

Edlow, B., Kin, M., Durduran, T., Zhou, C., Putt, M., Yodh, A., & Greenberg, J. (2010). The effects of healthy aging on cerebral hemodynamic responses to posture change. *Physiol*.

Elting, J., Aries, M., Van der Hoeven, J., Vroomen, P., & Maurits, N. (2013). Reproducibility and variability of dynamic cerebral autoregulation during passive cyclic leg raising. *Med Eng Phys*.

Fuster, V., Alexander, R., & O'Rourke, R. A. (2004). Hurst's the heart, book 1. 11th Edition, McGraw-Hill Professional. *Medical Pub*, 513.

Gamboa, J. (2017). Deep learning for time-series analysis. *arXiv preprint arXiv*.

Gao, Y., Zhang, M., Han, Q., Li, W., Xin, Q., Wang, Y., & Li, Z. (2015). Cerebral autoregulation in response to posture change in elderly subjects-assessment by wavelet phase coherence analysis of cerebral tissue oxyhemoglobin concentrations and arterial blood pressure signals. *Behavioural brain research 278*, 330-336.

Glorot, X., & Bengio, Y. (2010). Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks. *In Proceedings of the thirteenth international conference on artificial intelligence and statistics*, 249-256.

Glorot, X., Bordes, A., & Bengio, Y. (In Proc. 14th International Conference on Artificial Intelligence and Statistics). 2011. *Deep sparse rectifier neural networks*, 315–323.

Greenfield, C., Rembert, C., & Tindall, T. (1984). Transient Changes in Cerebral Vascular Resistance During the Valsalva Maneuver in Man. *Stroke*, 76-79.

Gribbin, B., Pickering, T., Sleight, P., & Peto, R. (1971). Effect of Age and High Blood Pressure on Barorefiex Sensitivity in Man. *Circulation Research*, 424-431.

Hague, S., & Hill, D. (1988). Postural changes in perfusion pressure and retinal arteriolar calibre. *British Journal of Ophthalmology*, 253-257.

Hinton, G., Osindero, S., & Yee-Whye, T. (2006). A fast learning algorithm for deep belief nets. *Neural Computation*, 1527–1554.

Hochreiter, S., & Schmidhuber, J. (1997). Long short-term memory. *Neural computation 9.8*, 1735–1780.

Kingma, D. P., & Ba, J. (2014). Adam: A method for stochastic optimization. *arXiv preprint arXiv*.

Krieglstein, G., Waller, W., & Leydhecker, W. (1978). The Vascular Basis of the Positional Influence on the Intraocular Pressure. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 99-106.

Latka, M., Turalska, M., Rembert, C., & Tindall, T. (2005). Phase dynamics in cerebral autoregulation. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.

LeCun, Y., Bengio, Y., & Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature 521*, 436–444.

Maas, A., Hannun, A., & Ng, A. (2013). Rectifier nonlinearities improve neural network acoustic models. *In International conference on machine learning*.

Mahdi, A., Nikolic, D., Birch, A., Olufsen, M., Panerai, R., Simpson, D., & Payne, S. (2017). Increased blood pressure variability upon standing up improves reproducibility of cerebral autoregulation indices. *Medical Engineering and Physics*, 151-158.

Mahony, P., Panerai, R., Deverson, S., Hayes, P., & Evans, D. (2000). Assessment of the thigh cuff technique for measurement of dynamic cerebral autoregulation. *Stroke*, 476–480.

Mitsis, G., Zhang, R., Levine, B., & Marmarelis, V. (2002). Modeling of nonlinear physiological systems with fast and slow dynamics. II. Application to cerebral autoregulation. *Annals of biomedical engineering*, 555-565.

Moghaddam, N. S., & Malekzadeh, R. (2006). Systematic review": is it different from the traditional review. *Arch Iran Med*.

Nakajima, K., Matsuo, S., Wakabayashi, H., Yokoyama, K., Bunko, H., Okuda, K., & Edenbrandt, L. (2015). Diagnostic performance of artificial neural network for detecting ischemia in myocardial perfusion imaging. *Circulation Journal*, 1549-1556.

Newton, I. (1999). Rules for the study of natural philosophy. *Philosophiae Naturalis Principia Mathematica*.

Nogueira, R., Bor-Seng-Shu, E., Santos, M., Negrão, C., Teixeira, M., & Panerai, R. (2013). Dynamic cerebral autoregulation changes during sub-maximal handgrip maneuver. *PLoS One 8.8*.

OMS. (2017). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de OMS: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/

Orbe, B., & Arias, R. (2006). Revisión del traumatismo craneoencefálico. *Neurocirugía*, 495-518.

Pascanu, R., Mikolov, T., & Bengio, Y. (2013). On the difficulty of training recurrent neural networks. *In International Conference on Machine Learning*, 1310-1318.

Peng, T., Rowley, A., Ainslie, P., Poulin, M., & Payne, S. (2010). Wavelet phase synchronization analysis of cerebral blood flow autoregulation. *Biomed Eng IEEE Trans*.

Peñaloza, S. (2017). Análisis de los efectos de la postura en la medición de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral usando modelos no lineales. *Universidad de Santiago de Chile: Tesis conducente al grado de Magíster en Ingeniería Informática*.

Pickering, T., Hall, D., & et al. (2007). Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans: An AHA Scientific Statement from the Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee. *The Journal of Clinical Hypertension*, Volume 7, Issue 2.

Principe, J., Euliano, N., & et al. (2000). Neural and adaptive systems: fundamentals through simulations (Vol. 672). *New York: Wiley*.

Sak, H., Senior, A., & Beaufays, F. (2014). Long short-term memory based recurrent neural network architectures for large vocabulary speech recognition. *arXiv preprint arXiv*.

Sampieri, H. R., Collado, F. C., & Lucio, B. P. (2010). Metodología de la investigación. Quinta edición. *Mc Graw Hill.*

Serre, T., Kreiman, G., Kouh, M., Cadieu, C., Knoblich, U., & Poggio, T. (2007). A quantitative theory of immediate visual recognition. *Progress in Brain Research, Computational Neuroscience: Theoretical Insights into Brain Function, vol. 165*, 33–56.

Shwartz-Ziv, R., & Tishby, N. (2017). Opening the black box of deep neural networks via information. *arXiv preprint arXiv*.

Sorond, F., Serrador, J., Jones, R., Shaffer, M., & Lipsitz, L. (2009). The Sit-to-Stand Technique for the measurement of dynamic cerebral autoregulation. *Ultrasound in Med. & Biol*, 21–29.

Tiecks, F., Lam, A., Aaslid, R., & Newell, D. (1995). Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*, 45-52.

Tishby, N., & Zaslavsky, N. (2015). Deep learning and the information bottleneck principle. *Information Theory Workshop (ITW), 2015 IEEE*.

Tolias, C., & Sgouros, S. (2006). *Initial Evaluation and Management of CNS Injury*. Obtenido de Emedicine: Emedicine.com

Truong, Khoa, & Nakagawa, M. (2008). Functional near infrared spectroscope for cognition brain tasks by wavelets analysis and neural networks. *International Journal of Biological and Life Sciences 4*, 28–33.

Wang, Z., Yan, W., & Oates, T. (2017). Time series classification from scratch with deep neural networks: A strong baseline. *Neural Networks (IJCNN), 2017 International Joint Conference on. IEEE*.

Xue, Q., Hu, Y., & Tompkins, W. (1992). Neural-network-based adaptive matched filtering for QRS detection. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 317-329.

Zeiler, M. D. (2012). ADADELTA: an adaptive learning rate method. *arXiv preprint arXiv*.

Zhukovyts’kyy, I. V., & Pakhomovа, V. M. (2018). Identifying Threats in Computer Network Based on Multilayer Neural Network. Science and Transport Progress. *Bulletin of Dnipropetrovsk National University of Railway Transport*, 114-123.