

UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE
FACULTAD DE FACULTAD
Departamento de Ingeniería en Informática



**ESTUDIO DE SEÑALES DE LA RETINA DE ROEDORES A TRAVÉS DEL
PLANO COMPLEJIDAD-ENTROPÍA PARA LA DETECCIÓN DE LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Sebastián Ignacio Garay Pérez

Profesor guía: Leonel Medina Daza

Profesor co-guía: Max Chacón Pacheco

Tesis de grado presentada en
conformidad a los requisitos
para obtener el grado de Ingeniería
Civil y Magíster en Informática

Santiago – Chile

2020

© Sebastián Ignacio Garay Pérez , 2020



• Algunos derechos reservados. Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-Chile 3.0. Sus condiciones de uso pueden ser revisadas en:
<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/cl/>.

RESUMEN

El análisis de complejidad y entropía ha logrado encontrar resultados prometedores al procesar señales biomédicas, permitiendo separar grupos sanos de aquellos que presentan una alteración. Los μ ERGs (Micro Electrorretinogramas) son señales que no han sido estudiadas a través de estas herramientas, generando una brecha de conocimiento en esta área. En particular, se busca analizar ratones (jóvenes y adultos) que representan el modelo animal del Alzheimer, de un grupo de control para 3 estímulos diferentes. Métodos: Se utiliza la entropía multi-escala compuesta refinada (RCMSE) para el cálculo de las curvas de entropía, utilizando los métodos de entropía muestral y entropía difusa, mientras que para el cálculo de complejidad se utiliza el área bajo la curva de entropía. Para el análisis de los resultados se utiliza una prueba de normalidad, de diferencia de varianzas, y de heterogeneidad sobre las complejidades obtenidas, generando un plano de complejidad-entropía. Resultados: Se encuentran diferencias significativas en 2 de los 3 estímulos estudiados para los grupos de ratones jóvenes, donde los correspondientes al modelo animal de Alzheimer presentan menos complejidad que el grupo de control. Respecto a los planos de complejidad-entropía, se visualiza que los ratones de control tienden a situarse en la esquina superior derecha, al contrario de los que presentan el modelo animal de Alzheimer. Conclusión: La complejidad y entropía en la mayoría de los escenarios estudiados se comportan como lo indica la literatura, validando su comportamiento sobre las señales de μ ERGs. En cuanto a los planos de complejidad-entropía no resultaron un método efectivo al utilizar la RCMSE a causa de la dependencia que se produce por los cálculos de entropía y complejidad.

Palabras Claves: Electrorretinograma; Alzheimer; Entropía Muestral; Entropía Difusa; Complejidad

ABSTRACT

The analysis of complexity and entropy has managed to find promising results when processing biomedical signals, allowing to separate healthy groups from those that present an alteration. The μ ERGs (Micro Electroretinograms) are signals that have not been studied through these tools, generating a knowledge gap in this area. In particular, this study seeks to analyze mice (youngs and adults) that represent the Alzheimer's animal model, from a control group for 3 different stimulus. Methods: The refined composite multi-scale entropy (RCMSE) is used to calculate the entropy curves, using sample entropy and fuzzy entropy methods, while the area under the entropy curve is to calculate the complexity. For the analysis of the results, a test of normality, difference of variances, and heterogeneity is used on the complexities obtained, generating also a complexity-entropy plane. Results: Significant differences are found in 2 of the 3 stimulus studied, for the groups of young mice, where those corresponding to the Alzheimer's animal model present less complexity than the control group. The complexity-entropy planes, it is visualized that the control mice tend to be located in the upper right corner, contrary to those with the Alzheimer's animal model. Conclusion: The complexity and entropy in most of the studied scenarios behave as indicated in the literature, validating their behavior on the signals of μ ERGs. Regarding the complexity-entropy planes, they were not an effective method when using the RCMSE because of the dependence produced by the entropy and complexity calculations.

Keywords: Electroretinogram; Alzheimer; Sample Entropy; Fuzzy Entropy; Complexity

Dedicado a aquellos que no se rinden...

AGRADECIMIENTOS

A la universidad y sus funcionarios que resultaron en un gran apoyo durante mi formación como profesional, especialmente a Leonel Medina y Max Chacón, quienes cada semana estuvieron apoyándome en esta investigación.

A mi padre Luis Garay, y especialmente a mi madre Jenny Pérez quienes a lo largo de mi vida han sido un pilar fundamental, y fueron quienes me formaron, convirtiéndome en la persona que soy.

A mi hermano Felipe Garay, quien es el responsable de enseñarme y guiarne por esta carrera, y continuamente me impulsa para ser mejor profesional.

A María José Rivera, quien desde el comienzo de la universidad hemos sido inseparables, y juntos hemos logrado apoyarnos a lo largo de todo el proceso universitario, logrando todas nuestras metas.

Este trabajo fue financiado parcialmente por ANID - Fondecyt 11190822 y ANID - Iniciativa Científica Milenio, código NCN19_161.

TABLA DE CONTENIDO

1	Introducción	1
1.1	Antecedentes y motivación	1
1.2	Descripción del problema	1
1.3	Solución propuesta	5
1.4	Hipótesis	5
1.5	Objetivos y alcance del proyecto	5
1.5.1	Objetivo general	5
1.5.2	Objetivos específicos	5
1.5.3	Alcances	6
1.6	Metodología y herramientas utilizadas	6
1.6.1	Metodología	6
1.6.2	Herramientas de desarrollo	7
1.7	Organización del documento	7
2	Fundamentos Teóricos y Revisión de la Literatura	8
2.1	Aspectos Teóricos	8
2.1.1	Entropía	8
2.1.2	Entropía Muestral	9
2.1.3	Entropía Difusa	10
2.1.4	Método de Grano Grueso	13
2.1.4.1	Método de Grano Grueso Compuesto	13
2.1.4.2	Método de Grano Grueso Compuesto Refinado	14
2.1.5	Entropía Multi-Escala Compuesta Refinada	15
2.1.6	Cálculo de la Complejidad	17
2.1.7	Plano Complejidad-Entropía	18
2.2	Revisión de la Literatura	19
3	Diseño y Procedimiento del Experimento	25
3.1	Datos y mediciones	25
3.2	Pre-Procesamiento de los datos	28
3.3	Diseño Experimento Chirp	32
3.4	Diseño Experimento Estímulo Natural	33
3.5	Diseño Experimento Ruido Blanco	34
3.6	Consideraciones Generales del Diseño	34
3.6.1	Comparaciones	34
3.6.2	Prueba de normalidad	35
3.6.3	Coherencia	36
3.6.4	Análisis de varianzas	36
3.6.5	Análisis de Heterogeneidad	37
3.6.6	Parámetros	37
4	Resultados	39
4.1	Resultados Chirp	39
4.1.1	Entropía Multi-Escala Compuesta Refinada	40
4.1.2	Complejidad	42
4.1.3	Análisis Estadísticos	43
4.1.4	Plano Complejidad-Entropía	45
4.2	Resultados Estímulo Natural	47
4.2.1	Entropía Multi-Escala Compuesta Refinada	48
4.2.2	Complejidad	50

4.2.3	Análisis Estadísticos	51
4.2.4	Plano Complejidad-Entropía	53
4.3	Resultados Ruido Blanco	55
4.3.1	Entropía Multi-Escala Compuesta Refinada	55
4.3.2	Complejidad	56
4.3.3	Análisis Estadísticos	59
4.3.4	Plano Complejidad-Entropía	62
5	Discusión	64
6	Conclusiones	67
Glosario		69
Referencias bibliográficas		70
Anexos		73
A	Complejidades Estímulo Chirp	73
B	Complejidades Estímulo Natural	75
C	Complejidades Ruido Blanco	77
Apéndices		83
A	Resolución Comité de Ética USACH	83
B	Resolución Comité de Ética USACH	84

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1 Detalle de la toma de datos en los ratones.	26
Tabla 3.2 Parámetros de la RCMSE.	38
Tabla 4.1 Tabla resumen de resultados complejidad estímulo chirp escalas 1-140.	42
Tabla 4.2 Tabla resumen de resultados complejidad estímulo chirp escalas 20-140.	42
Tabla 4.3 Prueba de normalidad estímulo chirp escalas 1-140.	43
Tabla 4.4 Prueba de normalidad estímulo chirp escalas 20-140.	44
Tabla 4.5 Prueba de varianzas estímulo chirp escalas 1-140.	44
Tabla 4.6 Prueba de varianzas estímulo chirp escalas 20-140.	44
Tabla 4.7 Prueba de heterogeneidad estímulo chirp escalas 1-140.	45
Tabla 4.8 Prueba de heterogeneidad estímulo chirp escalas 20-140.	45
Tabla 4.9 Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-100.	50
Tabla 4.10 Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 20-100.	50
Tabla 4.11 Prueba de normalidad estímulo natural escalas 1-40 para grupo 1.	51
Tabla 4.12 Prueba de normalidad estímulo natural escalas 20-40 para grupo 1.	52
Tabla 4.13 Prueba de varianzas estímulo natural escalas 1-40.	52
Tabla 4.14 Prueba de varianzas estímulo natural escalas 20-40.	52
Tabla 4.15 Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 1-40.	53
Tabla 4.16 Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 20-40.	53
Tabla 4.17 Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.1$	56
Tabla 4.18 Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.15$	57
Tabla 4.19 Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.2$	57
Tabla 4.20 Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.25$	57
Tabla 4.21 Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.3$	57
Tabla 4.22 Prueba de normalidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 1.	59
Tabla 4.23 Prueba de normalidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 2.	60
Tabla 4.24 Prueba de normalidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 3.	60
Tabla 4.25 Prueba de normalidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 4.	60
Tabla 4.26 Prueba de varianzas ruido blanco escalas 1-200 para grupo 1.	60
Tabla 4.27 Prueba de varianzas ruido blanco escalas 1-200 para grupo 2.	61
Tabla 4.28 Prueba de varianzas ruido blanco escalas 1-200 para grupo 3.	61
Tabla 4.29 Prueba de varianzas ruido blanco escalas 1-200 para grupo 3.	61
Tabla 4.30 Prueba de heterogeneidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 1.	61
Tabla 4.31 Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 1-200 para grupo 2.	62
Tabla 4.32 Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 1-200 para grupo 3.	62
Tabla 4.33 Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 1-200 para grupo 4.	62
Tabla 6.1 Glosario	69
Tabla A.1 Complejidades estímulo chirp escala 1-100.	73
Tabla A.2 Complejidades estímulo chirp escala 20-1100.	74
Tabla B.1 Complejidades estímulo natural escala 1-100	75
Tabla B.2 Complejidades estímulo natural escala 20-100	76
Tabla C.1 Complejidades ruido blanco $r = 0.1$	77
Tabla C.2 Complejidades ruido blanco $r = 0.15$	78
Tabla C.3 Complejidades ruido blanco $r = 0.2$	79
Tabla C.4 Complejidades ruido blanco $r = 0.25$	80

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1.1	Efecto de la enfermedad de Alzheimer en las neuronas	2
Figura 1.2	Señal de ejemplo de un ERG	3
Figura 1.3	Complejidad de la actividad cerebral en personas con esquizofrenia	3
Figura 1.4	Flujo del estudio	4
Figura 2.1	Entropía respecto a probabilidades de ocurrencia un evento	9
Figura 2.2	Comportamiento de parámetro r en cálculo de entropía.	11
Figura 2.3	Señales periódicas de ejemplo	12
Figura 2.4	Entropía difusa en señal de ejemplo.	12
Figura 2.5	Ejemplo de método de grano grueso.	13
Figura 2.6	Ejemplo de método de grano grueso compuesto a 2 escalas.	14
Figura 2.7	Ejemplo de método de grano grueso compuesto a 3 escalas.	14
Figura 2.8	RCMSE aplicada en a las señales de la figura 2.3.	16
Figura 2.9	Comparación entre MSE, CMSE y RCMSE.	17
Figura 2.10	Cálculo de complejidad utilizando la RCMSE.	18
Figura 2.11	Plano complejidad-entropía del ejemplo.	19
Figura 2.12	Plano complejidad-entropía en señales VFSC	21
Figura 3.1	Respuesta de μ ERG respecto al tiempo para una de las señales estudiadas.	27
Figura 3.2	Visualización del estímulo chirp.	27
Figura 3.3	Visualización del estímulo natural.	28
Figura 3.4	Visualización de las frecuencias de una de las señales estudiadas.	30
Figura 3.5	Pre-procesamiento aplicado a una de las señales de respuesta en estímulo chirp.	31
Figura 3.6	Pre-procesamiento aplicado a una de las señales de respuesta en estímulo natural.	31
Figura 3.7	Pre-procesamiento aplicado a una de las señales de respuesta en ruido blanco.	32
Figura 3.8	Espectro de frecuencias de una señal luego de aplicar el pre-procesamiento.	32
Figura 4.1	Espectro de frecuencias del estímulo chirp.	39
Figura 4.2	Promedio de las coherencias entre las respuestas y el estímulo chirp.	40
Figura 4.3	RCMSE estímulo chirp utilizando entropía muestral.	41
Figura 4.4	RCMSE estímulo chirp utilizando entropía difusa.	41
Figura 4.5	Cajas para complejidades estímulo chirp escalas 20-140.	43
Figura 4.6	Plano complejidad-entropía para ratones jóvenes en estímulo chirp escala 20-140.	46
Figura 4.7	Plano complejidad-entropía para ratones adultos en estímulo chirp escala 20-140.	46
Figura 4.8	Intensidad de píxeles de estímulo natural.	47
Figura 4.9	Promedio de las coherencias entre las respuestas y el estímulo natural.	48
Figura 4.10	RCMSE estímulo natural utilizando entropía muestral.	49
Figura 4.11	RCMSE estímulo natural utilizando entropía difusa.	49
Figura 4.12	Cajas para complejidades estímulo natural escalas 20-100.	51
Figura 4.13	Plano complejidad-entropía para ratones jóvenes en estímulo natural escala 20-100.	54
Figura 4.14	Plano complejidad-entropía para ratones adultos en estímulo natural escala 20-100.	54
Figura 4.15	RCMSE estímulo ruido blanco utilizando entropía muestral y $r = 0.1$	55
Figura 4.16	RCMSE estímulo ruido blanco utilizando entropía muestral y $r = 0.3$	56

Figura 4.17 Cajas para complejidades $r = 0.1$ estímulo chirp escalas 1-200.	58
Figura 4.18 Cajas para complejidades $r = 0.3$ estímulo chirp escalas 1-200.	59
Figura 4.19 Plano complejidad-entropía para ratones jóvenes en ruido blanco utilizando $r = 0.1$	63
Figura 4.20 Plano complejidad-entropía para ratones adultos en ruido blanco utilizando $r = 0.1$	63

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES Y MOTIVACIÓN

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad difícil de detectar tempranamente, y a medida que esta avanza, se producen daños neurológicos más severos, afectando irreparablemente al cerebro (Alzheimer's Association, 2019). Además, es una enfermedad frecuente y mortal, siendo la tercera causa de muerte en Chile (CNN, 2018). Esto motiva a generar estudios como el presente, para aprender y contribuir en el campo científico, con la intención de diagnosticar la enfermedad.

Debido a que la enfermedad afecta principalmente a las neuronas, se busca analizar señales biomédicas aprovechando los procedimientos médicos poco invasivos como lo son los μ ERGs, cuya obtención se realiza a través de sensores en los ojos (Webster, 2009). Para analizar estas señales, se utiliza un análisis de complejidad; técnica que ha ido aumentando respecto a los estudios de señales en el campo médico, presentando una gran oportunidad para poder generar conclusiones importantes (Restrepo, 2016).

Resumiendo, el presente estudio analiza μ ERGs con herramientas de complejidad-entropía, buscando diferencias entre señales registradas en ratones sanos (de control) y enfermos que presentan un modelo de la enfermedad de Alzheimer.

1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La presente investigación relaciona y utiliza 3 áreas de conocimiento, siendo estas la enfermedad de Alzheimer, las señales electrofisiológicas (específicamente μ ERGs) y el análisis de complejidad de señales. El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, y es considerada la causa más común de demencia (Wilson et al., 2012), (Barker et al., 2002). Se caracteriza por generar un daño en las células nerviosas (o neuronas) que participan en la función cognitiva (Alzheimer's Association, 2019) como se observa en la figura 1.1. En detalle, la enfermedad produce una disminución tanto en la memoria, el lenguaje, la resolución de problemas y otras habilidades cognitivas, afectando a las personas que padecen de ella en la vida cotidiana, llegando a olvidar para qué sirven utensilios tan comunes como lo pueden ser los cubiertos para la comida, o desconocer a familiares cercanos. A medida que la enfermedad avanza, el daño neuronal afecta secciones del cerebro encargadas de realizar funciones corporales básicas como tragar y caminar, necesitando la atención las 24 horas del día, y finalmente provocando la muerte (Alzheimer's

Association, 2019).

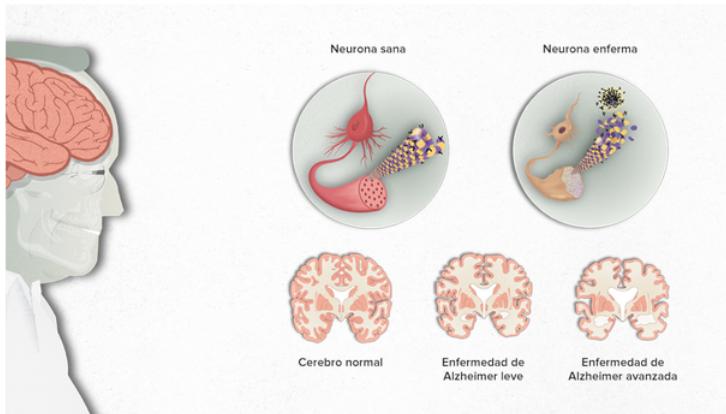


Figura 1.1: Efecto de la enfermedad de Alzheimer en las neuronas. Una neurona dañada pierde sus propiedades y características, fallando en sus capacidades de comunicar, y por lo tanto en la capacidad cognitiva del individuo. A medida que la enfermedad progresó, el cerebro se deteriora más como se aprecia en la imagen.

Fuente: Falgas & Barreiro (2018)

Como la enfermedad del Alzheimer afecta directamente a las neuronas del cerebro, existe gran interés en analizar y estudiar su comportamiento. Las neuronas basan las comunicaciones entre ellas, mediante señales electrofisiológicas, generadas por variaciones del potencial eléctrico transmembrana provocado por el movimiento de iones dentro y fuera de la membrana neuronal. Esta diferencia de potencial provoca una corriente eléctrica, que puede medirse utilizando sensores colocados en partes específicas del cuerpo, registrando las respuestas que las neuronas tienen a ciertos estímulos (Barr & Bronzino, 2000).

Para este estudio, se utilizan señales de μ ERGs (figura 1.2), que registran el promedio de las respuestas de las neuronas en la retina a estímulos de luz. Más específicamente, se hace uso de los μ ERGs, cuya diferencia reside en el tamaño de los sensores utilizados, ya que son más pequeños, y por lo tanto permiten registrar y aislar porciones más pequeñas de las señales provenientes de las neuronas (Webster, 2009).

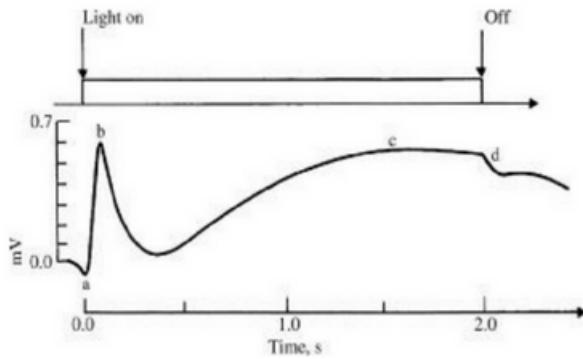


Figura 1.2: Señal de ejemplo de un ERG. En esta imagen, se observa la respuesta a un estímulo de luz en el ojo por 2 segundos, y se registran los datos a través de los sensores ubicados en la retina, obteniendo el promedio de la respuesta de las neuronas presentes. Se aprecia cómo se produce un pico casi instantáneo *b*, precedido por un movimiento que llega a su máximo al segundo y medio *c*, llamado respuesta tardía. Fuente: Webster (2009)

En este trabajo se utilizan herramientas de complejidad, que se basan en el cálculo de la entropía o grado de desorden de un sistema, generada por la no linealidad de este. Para su cálculo, existen diversas técnicas, como la aproximación de una serie temporal para obtener la dimensión de correlación u obtener la entropía de correlación de un sistema dinámico (Restrepo, 2016). Específicamente, se utiliza el método complejidad-entropía, basada en una descripción probabilística de sistemas físicos.

Como se muestra más adelante en la revisión de la literatura (sección 2.2 de este documento), existe un interés creciente por utilizar este tipo de análisis sobre señales biomédicas, como se muestra en el ejemplo de la figura 1.3.

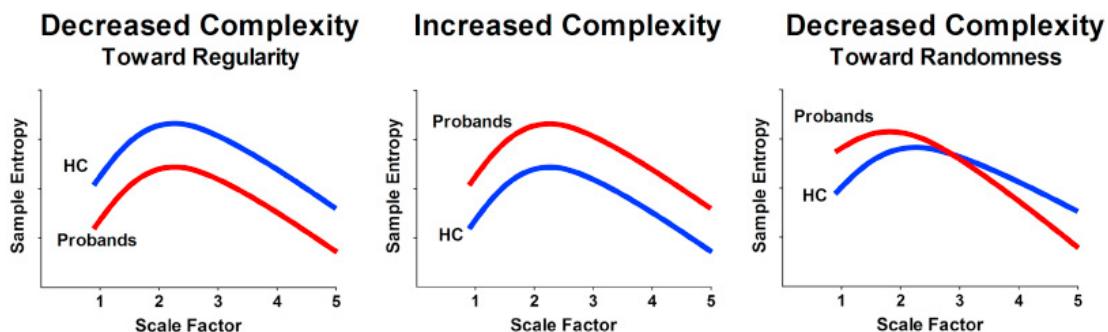


Figura 1.3: Complejidad de la actividad cerebral en personas con esquizofrenia, y un grupo de control. En la imagen se visualiza una resonancia magnética en estado de reposo, registrando la entropía obtenida al calcular la complejidad sobre pacientes con esquizofrenia (SCZ) y sanos (HC). A la izquierda, se presentan las regiones del cerebro que obtienen una disminución de la complejidad hacia la regularidad. En medio, se presentan las secciones del cerebro con mayor complejidad en pacientes SCZ. A la derecha, se presentan aquellas regiones del cerebro con complejidad reducida hacia la aleatoriedad no correlacionada (es decir, aumento de la entropía de la muestra en escalas de tiempo cortas). Fuente: Hager et al. (2017)

En síntesis, la enfermedad del Alzheimer, las señales de μ ERG y el análisis de complejidad se relacionan de acuerdo a la figura 1.4, que se divide en las secciones A y B, siendo A el trabajo que realizó Joaquín Araya Arriagada Araya (2019), quién registró las señales de μ ERGs registradas en ratones.

Gracias a la evidencia que presentan otros estudios respecto al análisis de la complejidad en señales biomédicas (sección 2.2 de este documento), se genera un gran interés en aplicar este método en señales no estudiadas por el momento. De esta manera, este estudio se centra en realizar un análisis posterior a las señales de μ ERG, buscando posibles diferencias entre los distintos grupos de acuerdo a las entropías y complejidades que se calcularán sobre las señales. Para esto, se propone primero calcular la entropía multi-escala compuesta refinada (RCMSE) con la entropía muestral a cada una de las señales, para luego calcular el área bajo la curva como la complejidad. Finalmente, estos valores se llevan a un gráfico entropía-complejidad, y se realizan métodos de análisis estadísticos para encontrar diferencias significativas.

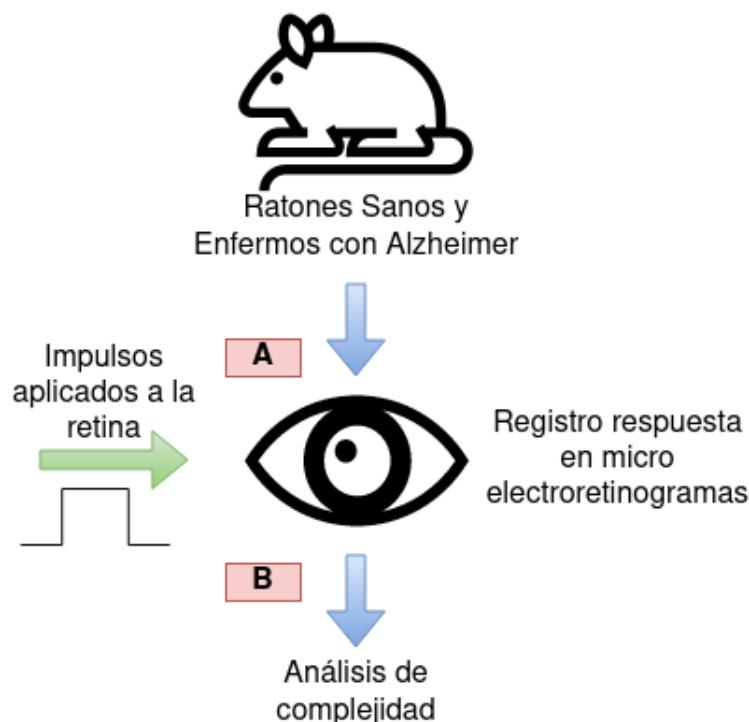


Figura 1.4: Flujo del estudio. La sección A corresponde a los datos registrados en el trabajo de Joaquín Araya, y la sección B corresponde al procedimiento que se realizará en este estudio. En cuanto a la sección A, se realiza un registro de las respuestas a los impulsos generados en las retinas de ratones con y sin la enfermedad de Alzheimer. Respecto a la sección B, se realizará un análisis de la complejidad sobre los datos obtenidos en A para discutir respecto a las variaciones de complejidad. Fuente: Elaboración Propia

1.3 SOLUCIÓN PROPUESTA

La solución propuesta consiste en realizar un cálculo de la entropía y complejidad sobre las señales de ratones de control y que representan el modelo animal del Alzheimer, permitiendo luego realizar un análisis estadístico para encontrar diferencias entre estas, y basándose en los estudios analizados en la revisión literaria (sección 2.2 de este documento), que indiquen que la complejidad de los ratones que representan el modelo animal del Alzheimer es menor a aquellos de control, permitiendo por ende utilizar estos indicadores para detectar el Alzheimer, siendo esta la base de la hipótesis que se detalla en la sección siguiente.

1.4 HIPÓTESIS

La complejidad obtenida a través del método de RCMSE, es menor en señales de μ ERGs de ratones que representan el modelo animal del Alzheimer, respecto a aquellos de control.

1.5 OBJETIVOS Y ALCANCE DEL PROYECTO

1.5.1 Objetivo general

El presente estudio tiene como objetivo analizar las diferencias de las complejidades obtenidas en señales de μ ERGs registradas en ratones de control y representantes del modelo animal del Alzheimer.

1.5.2 Objetivos específicos

1. Analizar señales de ratones y aplicar un pre-procesamiento de ser necesario.
2. Calcular las curvas de entropía a través de la RCMSE de cada señal.
3. Calcular las complejidades a partir del área bajo la curva de las RCMSE, y evaluar la existencia de diferencias significativas entre complejidades obtenidas a partir del área bajo la curva de las RCMSE de cada señal.

4. Obtener y analizar el plano de complejidad-entropía de cada una de las señales estudiadas.

1.5.3 Alcances

En el estudio se analiza y calcula la complejidad y entropía sobre las señales obtenidas a partir de ratones de control y aquellos que representan un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer, llegando a realizar una serie de análisis estadísticos para poder concluir sobre la hipótesis propuesta, además de generar los planos de complejidad-entropía y analizarlos visualmente. Además, se aplica un análisis de frecuencia sobre las señales para visualizar aquellas que tengan más impacto sobre estas, aplicando un filtro para eliminar ruidos, y finalmente entregando un respaldo para poder acotar las escalas de entropía.

Por otro lado, el estudio se limita al análisis de un solo conjunto de datos, debido a la dificultad que conlleva realizar estos experimentos, además que se presenta como un buen punto de partida. Además, no se llevará el estudio a pruebas directas con humanos, por la moral y ética que estos conllevan, y para una investigación del área informática, no vienen al caso.

1.6 METODOLOGÍA Y HERRAMIENTAS UTILIZADAS

1.6.1 Metodología

Las características del estudio llevan a utilizar una investigación cuantitativa, ya que se desea comparar datos numéricos, el valor de la complejidad en este caso. En este sentido, para lograr los objetivos propuestos, se divide el trabajo en 3 pasos:

- **Pre-procesamiento de datos:** Se refiere al análisis de frecuencia, submuestreo y filtros que se les aplica a las señales, eliminando aquellas frecuencias problemáticas, acotando las señales en las secciones que sea de interés estudiar.
- **Cálculo de la entropía y complejidad:** Consiste en obtener los valores de entropía a través de distintas escalas, generando curvas que luego permiten calcular la complejidad de acuerdo al área bajo la curva de estas. En este paso, se debe decidir qué parámetros se utilizan, ya que conllevan a distintos resultados.
- **Evaluación:** Paso final del estudio, consiste en realizar análisis estadísticos sobre los resultados de complejidad obtenidos, además de generar los gráficos de complejidad-

entropía para visualizar el comportamiento de los datos. En particular, este paso indica si se acepta o se rechaza la hipótesis propuesta.

1.6.2 Herramientas de desarrollo

Para la realización de los experimentos, se utilizará el lenguaje de programación Python, debido a sus capacidades en el mundo del análisis de datos, su flexibilidad, su escalabilidad, su gran colección de módulos y su gran comunidad tanto en el área dura de la programación como en áreas más alejadas de esta (Zhidkov, 2020).

Para leer los datos, se utiliza el módulo Pandas. Respecto al cálculo de la entropía, método del grano grueso, RCMSE y complejidad, se hace uso del módulo numpy (Harris et al., 2020), con apoyo del módulo neurokit2 (Makowski et al., 2021), que entrega herramientas para el cálculo de la curva de RCMSE, siguiendo los fundamentos teóricos de esta. Para el procesamiento de señales, se utiliza el módulo Scipy (Virtanen et al., 2020), que otorga herramientas como Welch o coherencia. Finalmente, para la generación de gráficos, se utiliza el módulo Matplotlib (Hunter, 2007).

En cuanto al hardware en donde se desarrollará este experimento, corresponde a un computador portátil que utiliza el sistema operativo Ubuntu 20.04, que utiliza un disco duro de 512Gb SSD, un procesador Intel(R) Core(TM) i7-8565U CPU @ 1.80 Giga Hz (Hertz) de 4 Núcleos, 16 Gb de memoria ram, y una tarjeta de video Intel UHD Graphics 620. A priori, no se necesitaría un hardware mejor, pero de encontrar la necesidad, se espera utilizar los servidores del Departamento de Ingeniería en Informática de la Universidad de Santiago de Chile.

1.7 ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

En el presente documento se comienza por explicar los fundamentos teóricos en los que se basa la investigación, junto con el respaldo de otras investigaciones similares. Luego, se procede a explicar el diseño de los experimentos, junto con sus pasos y consideraciones. Más adelante, se procede a presentar los resultados de los experimentos, para finalmente terminar con una discusión de estos y las conclusiones de la investigación.

CAPÍTULO 2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 ASPECTOS TEÓRICOS

A continuación, se presentan los aspectos teóricos utilizados durante el desarrollo de este estudio, partiendo por los conceptos de entropía utilizados, el uso de escalas, la complejidad, y finalmente el plano de complejidad-entropía.

2.1.1 Entropía

La entropía corresponde a un valor que indica que tan aleatoria es una señal, relacionando además la información que esta entrega, y cuanto de ella se necesita para predecir el comportamiento de los datos sin conocimiento previo. En este sentido, si se conoce la probabilidad p con la que un evento X puede ocurrir, entonces se puede calcular la incertidumbre de que ocurra tanto (p), como de que no ocurra ($1-p$). En este sentido, la entropía de X se calcula como la siguiente ecuación (Delgado-Bonal & Marshak, 2019):

$$H(x) = - \sum_{x \in X} p(x) \log(p(x)) \quad (2.1)$$

Donde el logaritmo es de base 2, debido a las 2 opciones posibles frente a que un evento ocurra o no, y $p(x)$ corresponde a la función de probabilidad del evento X . Si se visualiza la entropía a través de las distintas probabilidades que existen de que ocurra el evento, se obtiene el gráfico de la figura 2.1

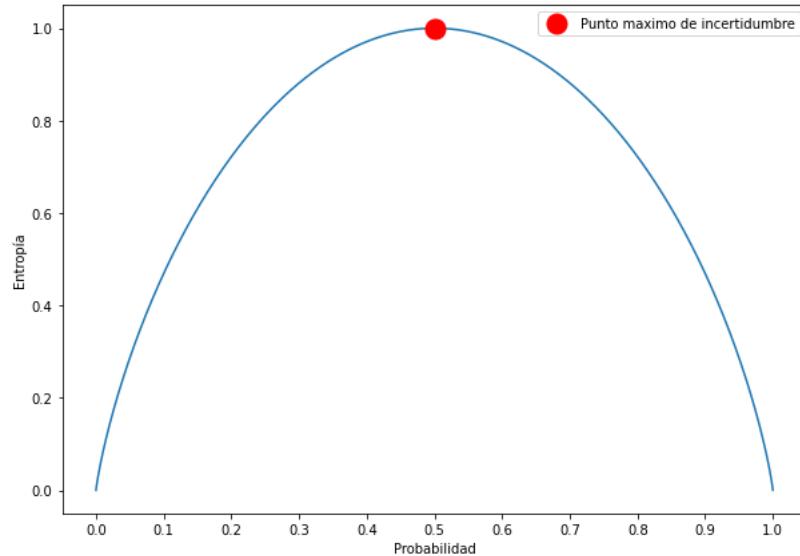


Figura 2.1: Entropía respecto a probabilidades de ocurrencia de un evento. Se aprecia como la incertidumbre, es máxima cuando la probabilidad de que ocurra o no un cierto evento es igual, por lo que la aleatoriedad es completa. Fuente: Elaboración Propia

Existen varias formas de calcular la entropía, como la entropía de Shannon, entropía aproximada, entropía muestral y entropía difusa, y como se explica en la sección 2.2, se aprecia que el método de la entropía muestral ha sido mayormente ocupada en investigaciones parecidas a esta. Además, para las señales con menor cantidad de datos, se utiliza la entropía difusa, una mejora de la muestral.

2.1.2 Entropía Muestral

El método de entropía muestral nace como una mejora a la entropía aproximada, de acuerdo a los trabajos realizados por Grassberger (Grassberger, 1988). A diferencia de la aproximada, no presenta inconsistencia relativa al parámetro de anchura que divide el espacio de los datos, y en un principio no depende de la longitud de la serie de datos (Richman & Moorman, 2000). Se puede definir como el negativo de la probabilidad de que si dos conjuntos de puntos de datos simultáneos de longitud m tienen una distancia menor a r , entonces dos conjuntos de puntos de datos simultáneos de longitud $m+1$ también tienen una distancia menor a r , obteniendo la siguiente fórmula:

$$\text{Entropía Muestral} = -\log \frac{\sum_{i=1}^{N-m} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} [\text{Cantidad de veces } d[x_{m+1}(j) - x_{m+1}(i)] < r]}{\sum_{i=1}^{N-m} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} [\text{Cantidad de veces } d[x_m(j) - x_m(i)] < r]} \quad (2.2)$$

Siendo d una función de distancia cualquiera, pero comúnmente se utiliza la de Chebyshev (Cantrell, 2000) para analizar ambos vectores. La fórmula de esta distancia se define de la siguiente manera:

$$d = \max_i |x_i, y_i| \quad (2.3)$$

Sin embargo, existe un método que mejora la entropía muestral, denominada entropía difusa (De Luca & Termini, 1972), la cuál aprovecha como dice su nombre las bondades de la lógica y conjuntos difusos, como se explica en la siguiente sección.

2.1.3 Entropía Difusa

Este método nace como una variante de la entropía de Shannon, pero en el presente estudio se aplica como una variación de la entropía muestral (Chen et al., 2009), por lo tanto, comparte la bondades de esta. A diferencia de esta última, al momento de realizar la comparación entre vectores no se utiliza una función tipo escalón que solo devuelve un valor binario, en cambio se utiliza un conjunto difuso (Zadeh, 1996).

Para utilizar el método, es necesario generar los vectores X_i^m de la forma:

$$X_i^m = \{u(i), u(i+1), \dots, u(i+m-1)\} - u_0(i), i = 1, \dots, N-m+1 \quad (2.4)$$

Luego, se calcula la similaridad entre los vectores X_i^m y sus vecinos X_i^{m+1} , obteniendo el resultado de la entropía difusa de la siguiente forma:

$$\text{Entropía Difusa} = -\ln \frac{\sum_{i=1}^{N-m} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} D_{ij}^{m+1}}{\sum_{i=1}^{N-m} \sum_{j=1, j \neq i}^{N-m} D_{ij}^m} \quad (2.5)$$

Donde $D_{ij}^{m+1} = \mu(d_{ij}^{m+1}, r)$, que corresponde a la función del conjunto difuso, en este caso $\exp(-(\frac{d_{ij}}{r})^2)$, generando una campana alrededor del vector estudiado, y mientras más cercano se encuentre un vector vecino, estos serán más similares.

Los beneficios de la entropía difusa sobre la entropía muestral se evidencian con la figura 2.2, donde se presentan 3 puntos, el central d3, y otros dos a una cierta distancia d1 y d2. De utilizar el r como un método binario, el punto d1 no alcanza a considerarse para la fórmula 2.2, aún cuando su distancia con d2 es mínima, provocando que sea muy susceptible a cambios en el valor de r , y que distintos valores de este entreguen resultados muy variados. Por otro lado, el utilizar un conjunto difuso, en este caso mediante la función exponencial, la contribución de los puntos para indicar que los vectores son similares no tienen un límite marcado, si no que todos

aportan dependiendo de su cercanía al punto d_3 . Por lo tanto, si existe un cambio de r , no existen cambios abruptos en las respuestas.

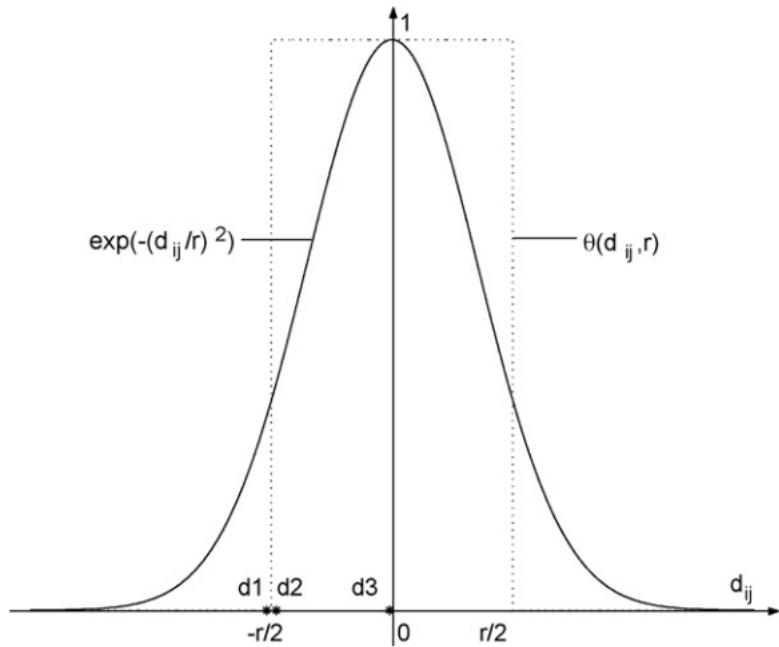


Figura 2.2: Comportamiento de parámetro r en cálculo de entropía. El punto d_3 corresponde al centro, y se revisa la distancia hasta los puntos d_2 y d_1 . En la entropía muestral, este proceso no toma en consideración al punto d_1 al encontrarse fuera del r utilizado, y al producirse un pequeño aumento del valor de este, la distancia a buscar es mayor, y por lo tanto el punto d_1 formaría parte del cálculo. Por otro lado, utilizar un conjunto difuso utilizando como función la exponencial permite considerar ambos puntos, pero de acuerdo a la distancia que tienen respecto a d_3 , poseen mayor o menor similitud. Fuente: Chen et al. (2009)

Para explicar e ilustrar los fundamentos teóricos, se aplican los métodos descritos a las señales de ejemplo de la figura 2.3, permitiendo apoyar las explicaciones. En este sentido, al aplicar la entropía difusa a estos datos, se obtienen los resultados de la figura 2.3.

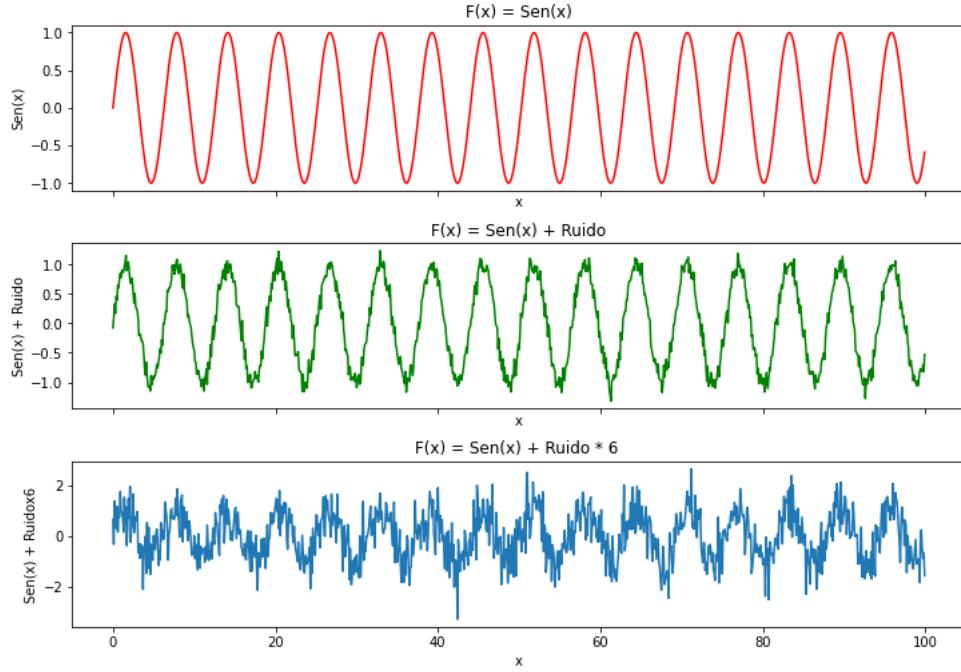


Figura 2.3: Señales periódicas de ejemplo. Corresponden a funciones periódicas $F(x) = \text{Sin}(x)$, con una frecuencia de muestreo de $\frac{1}{2\pi}$. La señal roja no presenta ningún tipo de ruido, mientras que la verde presenta un ruido que sigue una distribución Gaussiana, centrado en 0 y una desviación estándar de 0.1. La señal azul también experimenta un ruido similar, pero presenta una desviación estándar de 0.6. Fuente: Elaboración Propia

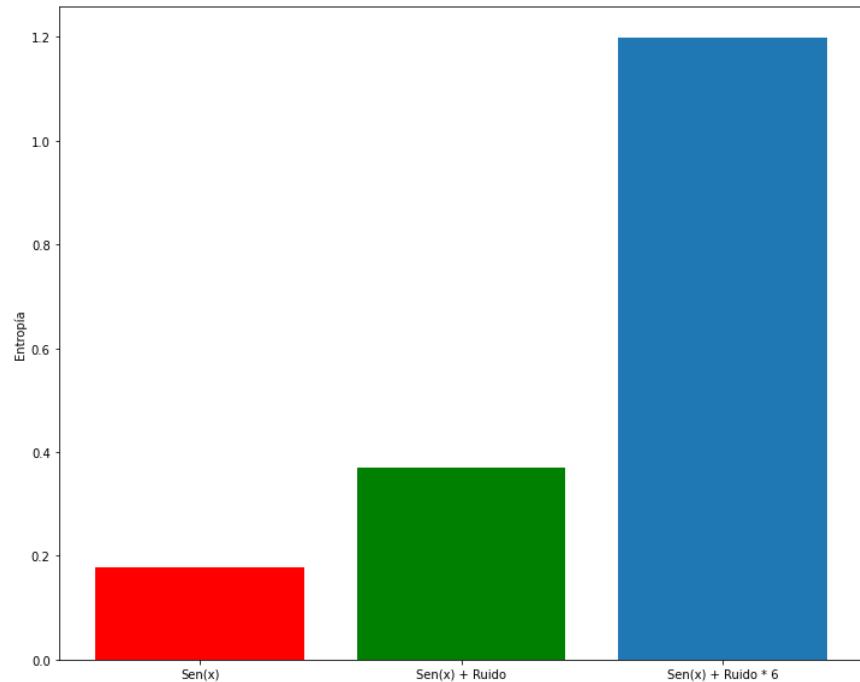


Figura 2.4: Entropía difusa en señal de ejemplo. Se aprecia que las entropías obtenidas se guían con la teoría, puesto que la función sin ruido tiene una entropía más cercana a 0, mientras que la que tiene un ruido mayor, se aleja de las demás señales. Fuente: Elaboración Propia

2.1.4 Método de Grano Grueso

Antes de explicar la entropía multi-escala compuesta refinada (RCMSE), es necesario entender el método con el que se generan estas escalas, llamado grano grueso (coarsed-grain en inglés), el cual agrupa los datos de un vector promediando y generando uno escalado, permitiendo el análisis de los datos a distintas escalas de frecuencia. Este proceso se ilustra en la figura 2.5.

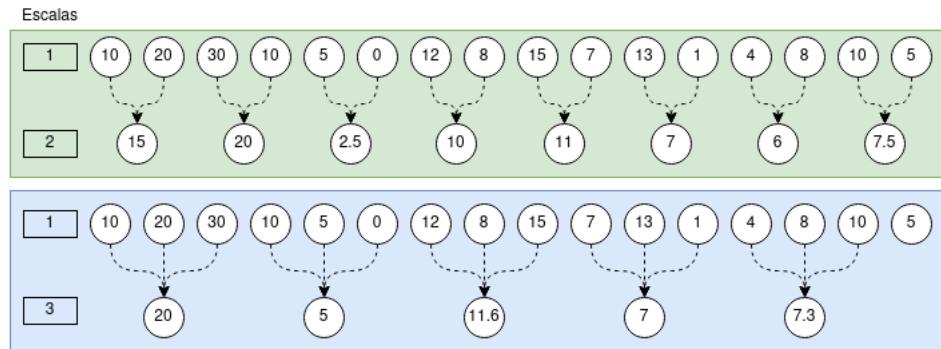


Figura 2.5: Ejemplo de método de grano grueso. Cada escala es un nivel mayor de agrupación, donde los datos se promedian para generar un nuevo vector. En el cuadro verde, se pasa de 1 escala a 2, y en el azul de 1 escala a 3. Fuente: Elaboración Propia

2.1.4.1 Método de Grano Grueso Compuesto

Una variante de este método corresponde al grano grueso compuesto, el cuál surge de aquellos promedios de valores que no se prueban en un grano grueso normal. Por ejemplo, utilizando este método en los mismos datos que la figura 2.5 se obtienen los vectores de las figuras 2.6 y 2.7, de modo que se generan N nuevos vectores promediados, de igual cantidad que la respectiva escala.

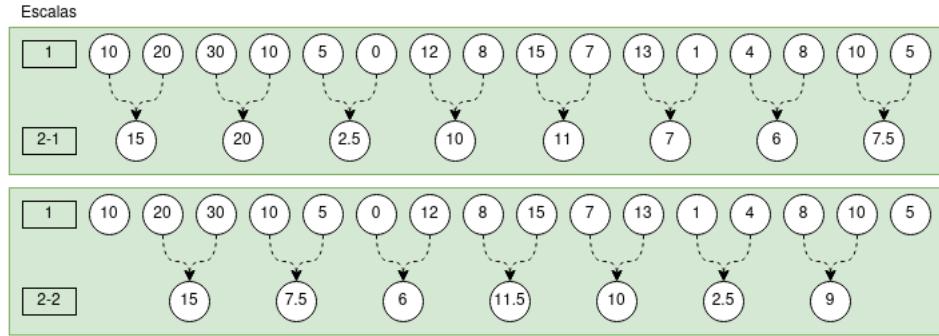


Figura 2.6: Ejemplo de método de grano grueso compuesto a 2 escalas. En este caso se obtienen 2 nuevos vectores al promediar los datos desde el original, donde el 2-1 es el mismo que en el método normal, pero el 2-2 corresponde al nuevo vector si la agrupación hubiese partido desde el segundo valor. Fuente: Elaboración Propia

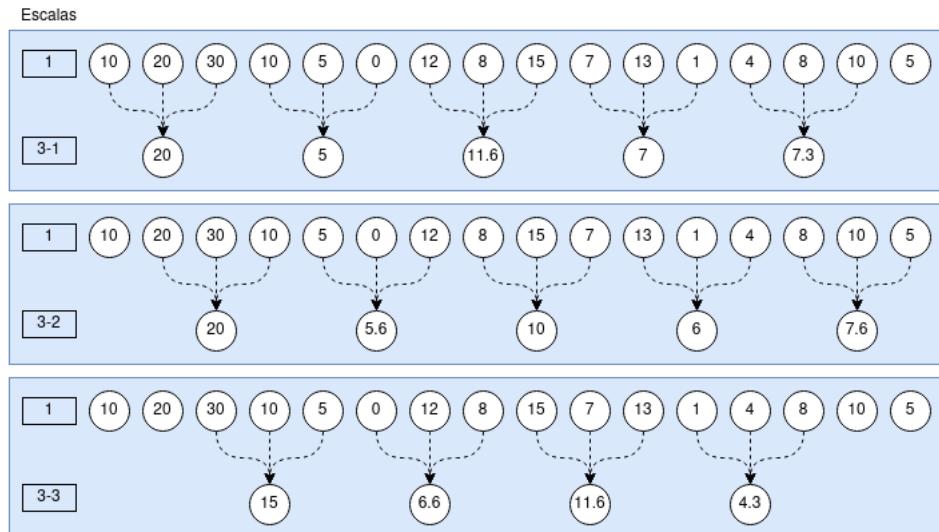


Figura 2.7: Ejemplo de método de grano grueso compuesto a 3 escalas. Al tener 3 escalas, se obtienen 3 nuevos vectores al promediar los datos desde el original, donde el 3-1 es el mismo que en el método normal, pero tanto el 3-2 como el 3-3 corresponden a los nuevos vectores si la agrupación hubiese partido desde el segundo y tercer valor respectivamente. Fuente: Elaboración Propia

2.1.4.2 Método de Grano grueso Compuesto Refinado

El método de grano grueso compuesto presenta una falla, debido a que al calcular los logaritmos de la entropía difusa de cada uno de los N vectores promediados, si alguno de ellos en la ecuación 2.5 se vuelve indefinido, el valor de la entropía para esa escala se vuelve indefinido, aumentando la probabilidad que esto ocurra en series de tiempo pequeñas. Para esto, se propone utilizar el método de grano grueso compuesto refinado (Wu et al., 2014), el cuál solo

se indefine si todos los N vectores promediados se indefinen en la misma escala, disminuyendo en gran medida la posibilidad de que esto ocurra, especialmente en series de tiempo cortas.

2.1.5 Entropía Multi-Escala Compuesta Refinada

Los conceptos de entropía y el método de grano grueso se combinan en la entropía multi-escala (Wu et al., 2013). En este paradigma, se aplican reducciones de dimensionalidad a distintas escalas y para cada escala se calcula la entropía, generando de este modo un vector de entropías, como se muestra en la figura 2.8, permitiendo realizar un análisis más profundo del comportamiento de las señales, debido a que cada escala disminuye aproximadamente a la mitad la frecuencia, enfocando el cálculo en aquellas frecuencias de interés de la señal en estudio. En particular se utiliza el método de grano grueso compuesto refinado debido a que obtiene mejores resultados en escalas donde puede llegar a ser indefinida la entropía, como se visualiza en la figura 2.9, donde se compara la entropía multi-escala (MSE), entropía multi-escala compuesta (CMSE) y RCMSE, utilizando entropía muestral.

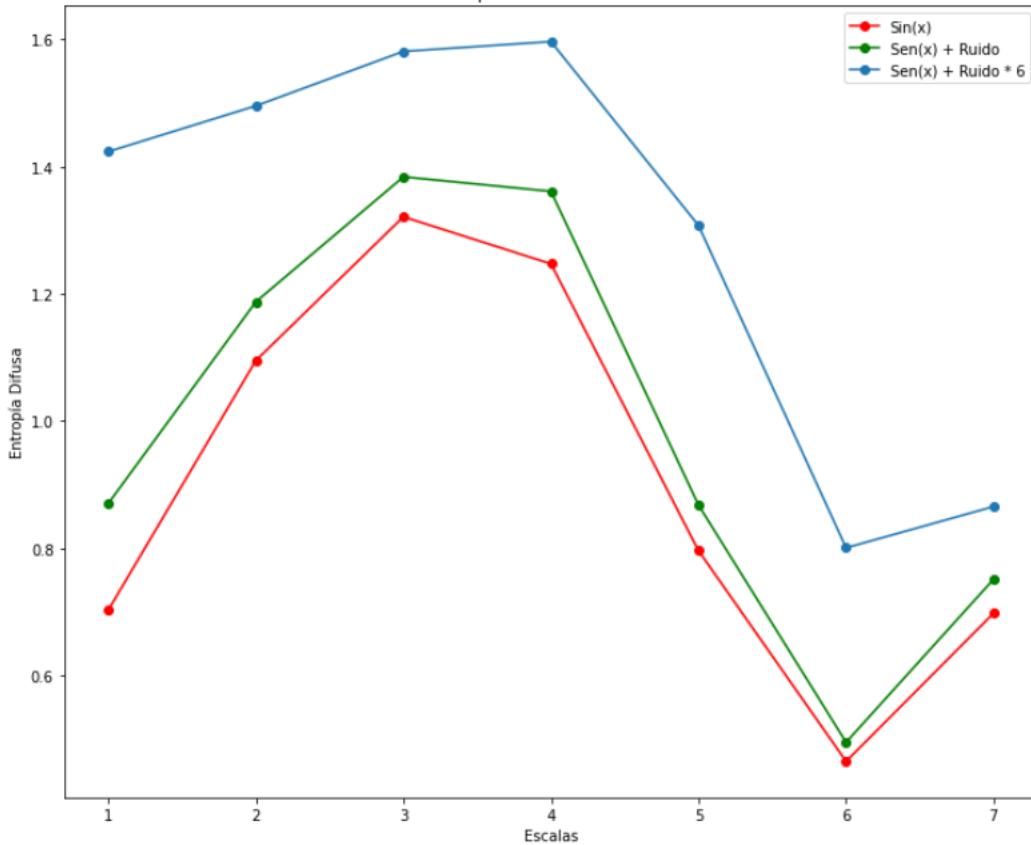


Figura 2.8: RCMSE aplicada en a las señales de la figura 2.3. Al utilizar los parámetros $m = 2$ y $r = 0.2$, se observa como la entropía de las señales se separan, notando que aquellas con menor ruido presentan menor entropía, y que hacia escalas más altas comienzan a juntarse las curvas.
Fuente: Elaboración Propia

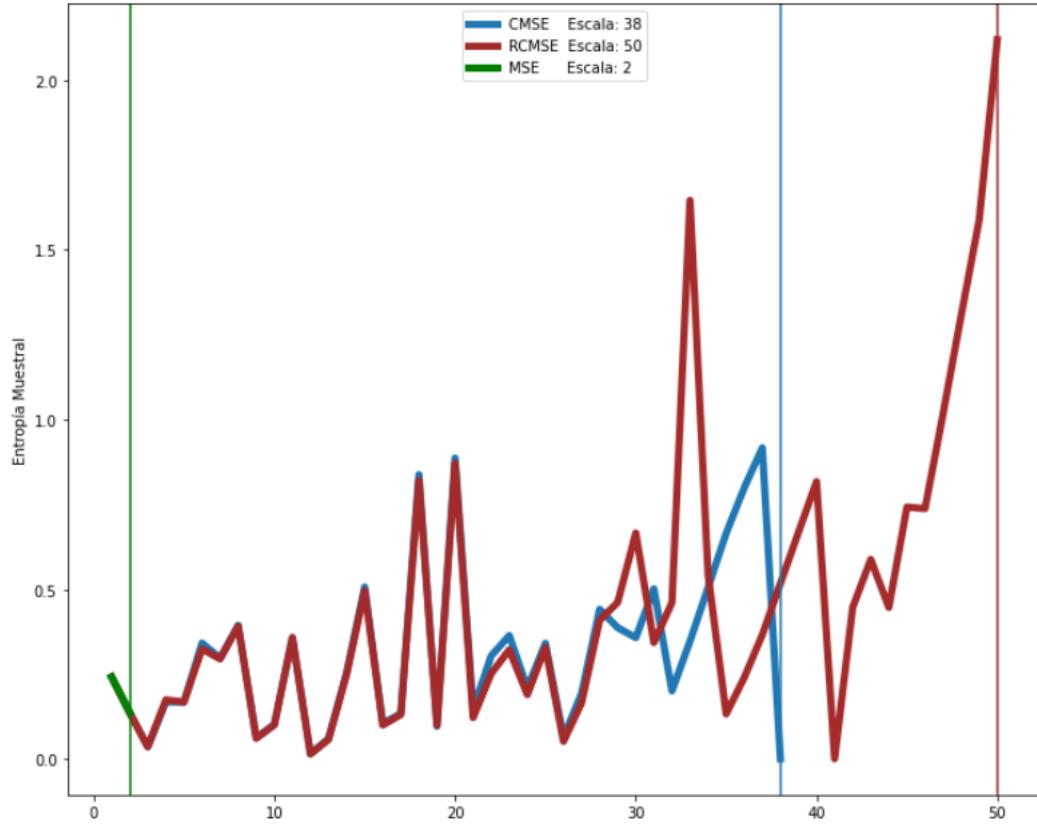


Figura 2.9: Comparación entre MSE, CMSE y RCMSE. Se analiza la señal de $\text{Sin}(x)$, utilizando entropía muestral y los valores $m = 2$ y $r = 0.2$, hasta la escala 50. Se observa que el método de MSE solo alcanza a llegar a la 2da escala, mientras utilizando la CMSE se logra llegar hasta la escala 38 dando valores muy similares al método de RCMSE, método que logra llegar exitosamente hasta la escala 50. Fuente: Elaboración Propia

2.1.6 Cálculo de la Complejidad

La complejidad se puede definir como la evaluación de señales caóticas. Depende del cálculo de entropía obtenida desde la señal, y el desequilibrio, que es la distancia entre la distribución de probabilidad P (estado actual del sistema) y P_e (distribución de probabilidad de referencia). De acuerdo a esto, la complejidad se obtiene de la siguiente manera:

$$C[X] = H[X] * D[X] \quad (2.6)$$

Siendo $H[X]$ la entropía, y $D[X]$ el desequilibrio.

El cálculo de la complejidad se puede realizar sin calcular el desequilibrio, en cambio, se puede estimar como el área bajo la curva entre las escalas deseadas. Para el cálculo de esta área, se utiliza la regla del trapecio, que permite obtener la aproximación de una integral,

representada en la siguiente fórmula:

$$\int_a^b f(x)dx \approx h \left(\frac{1}{2}(f_0 + f_N) + \sum_{n=1}^{N-1} f_n \right) \quad (2.7)$$

En el ejemplo, el área bajo la curva se representa en la figura 2.10, visualizando tanto el área que se calculará, y su resultado, considerando todas las escalas.

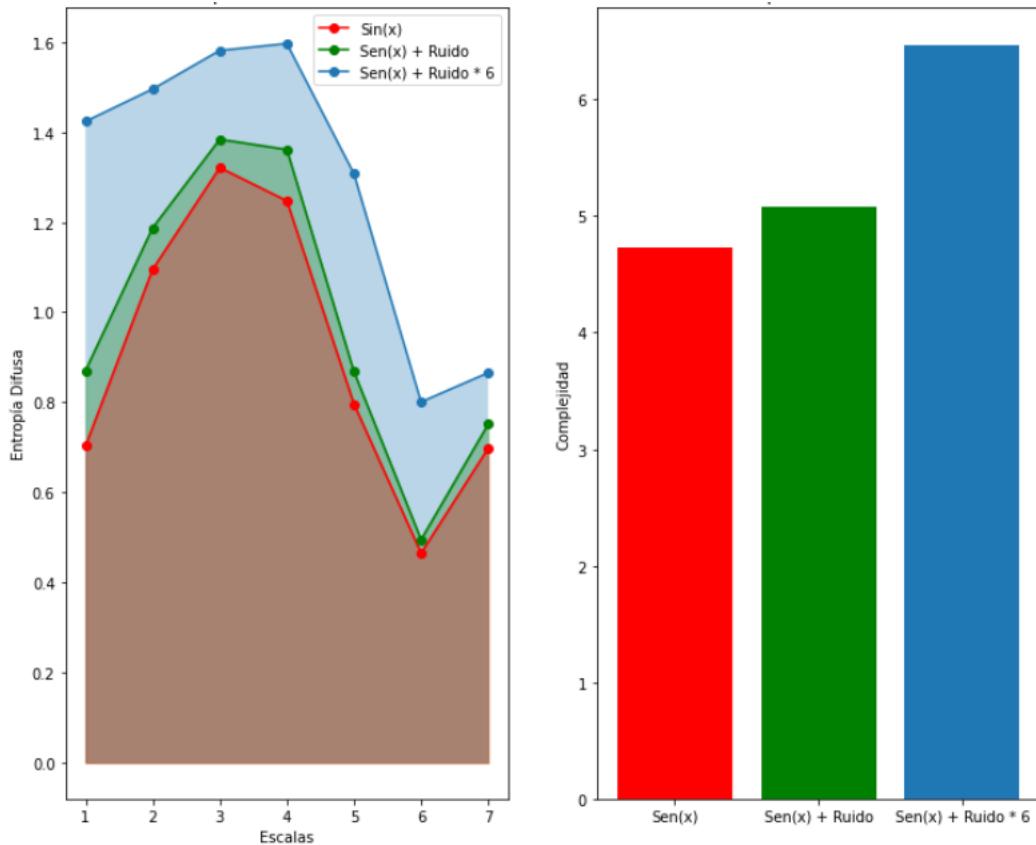


Figura 2.10: Cálculo de complejidad utilizando la RCMSE. A la izquierda se visualiza el área que se calculará respecto a las curvas de entropía, utilizando como parámetros $m = 2$ y $r = 0.2$, mientras que a la derecha se presenta el valor de la complejidad, el cual se nota mayor para las señales con más ruido. Fuente: Elaboración Propia

2.1.7 Plano Complejidad-Entropía

Con los métodos descritos anteriormente, es posible obtener un plano complejidad vs entropía, que permite visualizar más claramente las diferencias entre señales. Al graficar, lo ideal es encontrar y acotar las escalas a aquellas que estén respaldadas por cálculos o lugares de interés respecto a la frecuencia de las señales estudiadas. En el caso del ejemplo, se utiliza

la entropía a la primera escala, y la complejidad de toda el área bajo la curva, visualizando los resultados en la figura 2.11. Se nota que se genera una especie de línea, debido a que tanto la forma de calcular la entropía y la complejidad son parecidas.

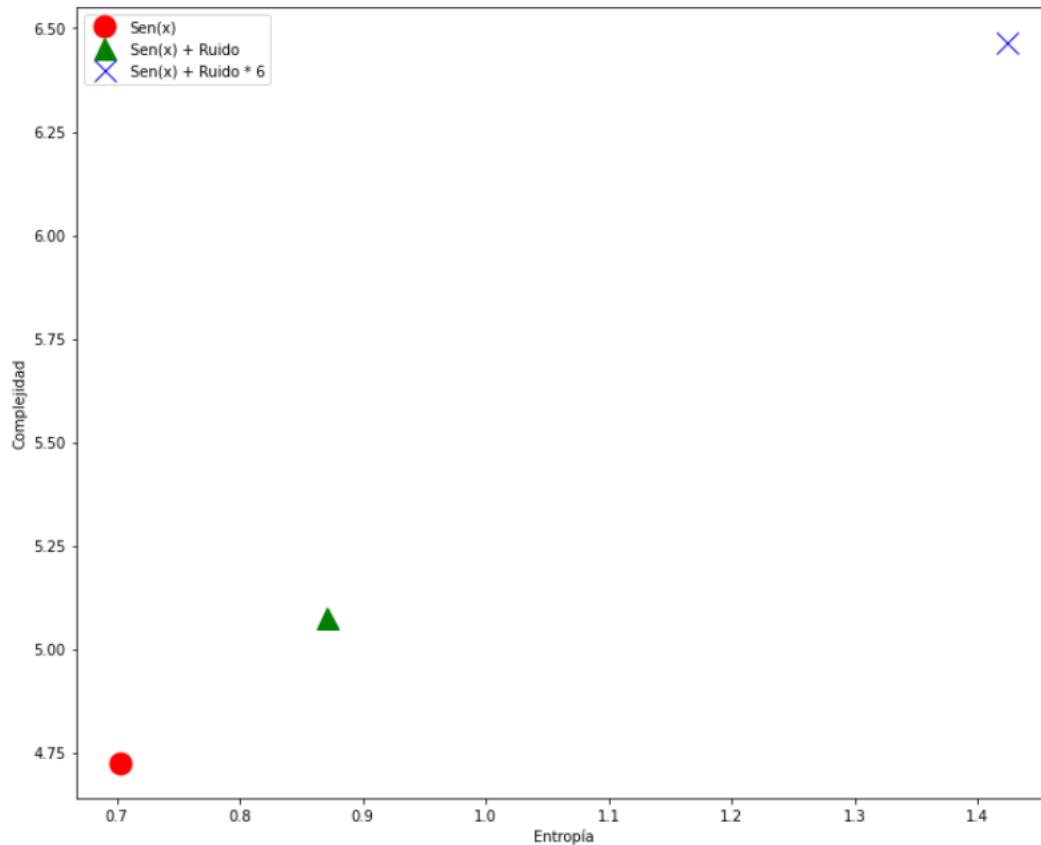


Figura 2.11: Plano complejidad-entropía del ejemplo. En este punto, se puede diferenciar a simple vista entre señales con poca variación (señal original y con poco ruido), y señales más complejas. Fuente: Elaboración Propia

2.2 REVISIÓN DE LA LITERATURA

Para la recolección de investigaciones, se utiliza como guía algunos aspectos del método de revisión sistemática, con motivo de transparentar este proceso y dar a conocer como se llega a la investigaciones recopiladas, además de acotar los resultados a investigaciones que resulten más relevantes para la investigación. En este sentido, se tiene la siguiente configuración:

- **Objetivo:** Recopilar información y comparar resultados de técnicas de cálculo de entropía y complejidad sobre señales biomédicas.
- **Preguntas:** ¿Qué enfermedades y señales biomédicas han sido estudiadas utilizando

técnicas de entropía y/o complejidad? ¿Qué técnicas de cálculo de entropía y complejidad son utilizadas por los investigadores? ¿Qué tan efectivas son estas técnicas a la hora de encontrar diferencias entre los grupos estudiados? ¿Qué parámetros se utilizan para el cálculo de entropía?

- **Espacios de búsqueda:**

- Buscador: Google Scholar, Nature, ResearchGate
- Tipos: Journals, Papers, Tesis
- Idioma: Español e Inglés.
- Fecha de Publicación: 2014 - 2020

- **Palabras Claves (Español e Inglés):** Entropía, complejidad, análisis de señales biomédicas.

- **Criterios de inclusión:**

- Estudios que utilizan técnicas de entropía y/o complejidad para analizar señales biomédicas.
- Estudios que utilizan como datos sujetos con enfermedades o modelos de enfermedades comparándolos con datos de control.
- Estudios que utilizan como datos pruebas en sujetos que estimulen de alguna manera el cerebro.

- **Criterios de exclusión:**

- Estudios en donde no utilicen técnicas de entropía y/o complejidad para analizar señales biomédicas como técnica principal.
- Estudios que no cumplen los criterios anteriores, o no aporten a responder las preguntas de la revisión de la literatura.

Ahondando en la investigación de Roberth Alcívar Cevallos (Alcívar, 2019), se utiliza un análisis del plano complejidad-entropía para clasificar señales de velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC) en estados normales o alterados. De acuerdo a los resultados obtenidos al graficar los cambios de entropía respecto a los cambios en la complejidad, se observa la capacidad que presenta esta técnica para clasificar entre sujetos alterados o sanos, evidenciando que los datos tienden a dividirse en dos clases, y dando indicios de que los enfermos presentan menor complejidad que aquellos sanos. Además, Alcívar evalúa modelos ya conocidos para la predicción de enfermedades en estas señales para comparar con sus resultados, obteniendo datos

parecidos, y validando sus resultados, como se muestra en la figura 2.12 al utilizar un modelo autorregresivo no lineal.

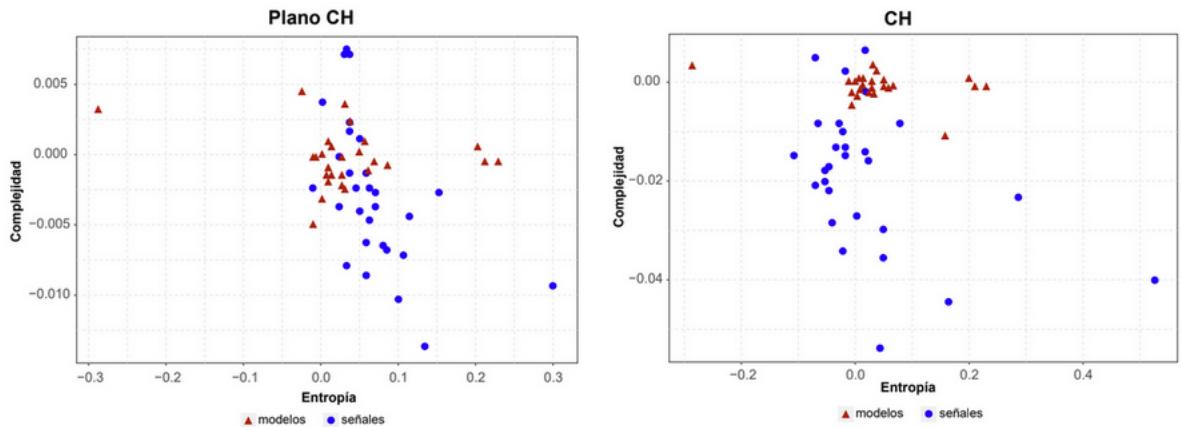


Figura 2.12: Plano complejidad-entropía en señales VFSC. La figura de la derecha presenta los resultados con los sujetos sanos, y a la izquierda los sujetos enfermos con Traumatismo encéfalo craneano. Fuente: Alcívar (2019)

En el estudio de Luke Tait (Tait et al., 2020), se utilizan señales de EEG (Electroencefalograma) para analizar la dinámica cerebral en la enfermedad de Alzheimer. Los datos utilizados provienen de humanos sanos, y otros con un deterioro cognitivo leve y con seguimiento clínico de cuatro años. En particular, utilizan la técnica de Lempel–Ziv, la cual se ha utilizado ampliamente en aplicaciones biomédicas para estimar la complejidad de señales discretas (Aboy et al., 2006). Respecto a los resultados, obtienen que los microestados asociados con la red de atención y memoria de trabajo se alteró en aquellos sujetos que presentan la enfermedad de Alzheimer, encontrando además, que al utilizar la medida de complejidad, se observa que la transición de microestados es más lenta y menos compleja en presencia de la enfermedad.

En cuanto al uso de la técnica de entropía, el estudio de Thanate Angsuwanakul (Angsuwanakul et al., 2020), aplica MSE con entropía muestral a señales de EEG obtenidas desde sujetos puestos a pruebas de memoria, utilizando como parámetros $m = 2$, $r = 0.15$, llegando hasta 20 escalas para mantener las señales sobre 100 puntos, donde se ha demostrado que se obtienen mejores resultados (Richman & Moorman, 2000). En el estudio, a 15 sujetos sanos se le mostraron 250 escenas aleatoriamente, y luego se les preguntó si recordaban o no la imagen. La entropía y complejidad obtenida cuando los sujetos recordaban haber visto la imagen, es mayor que cuando no la reconocían, lo que se puede asociar con la enfermedad del Alzheimer, en la que los sujetos no logran recordar ciertos sucesos. Similarmente, en la investigación de Aarón Maturana-Candelas (Maturana-Candelas et al., 2019), se analizaron las señales de EEG utilizando MSE y entropía muestral, en datos provenientes de sujetos con distintos niveles de Alzheimer y de control. En la investigación se enrolaron 51 sujetos de control, 51 con deterioro

cognitivo moderado (un síntoma del Alzheimer), 51 con Alzheimer leve, 50 con moderado y otros 50 con severo. Como resultado, se obtuvieron diferencias significativas entre los 5 grupos en cada una de las escalas temporales, utilizando como parámetros $m = 1$ y $r = 0.25$. Además, utilizan 25 escalas, ya que al igual que en otros estudios, no bajaron de los 100 puntos por señal. Además, utilizaron el método del cálculo de complejidad con el área bajo la curva, obteniendo resultados similares a los anteriores, en donde se notan diferencias entre los grupos.

En el estudio de Danny J. J. Wang (Wang et al., 2018), se realiza un estudio de la MSE y complejidad, y como estas se relacionan con la conectividad funcional del cerebro, obteniendo que pueden ser dos aspectos relacionados del procesamiento de la información del cerebro, es decir, cuanto más compleja es la actividad neuronal regional, mayor conectividad funcional tiene esta región con otras regiones del cerebro. Además, el análisis de MSE a altas y bajas frecuencias puede representar el procesamiento de información local y distribuida en las regiones del cerebro. Finalmente, en el estudio proponen que la complejidad de las señales neuronales regionales puede servir como un índice de la capacidad del cerebro para procesar la información, donde una mayor complejidad puede indicar una mayor transición o exploración entre diferentes estados de las redes cerebrales, generando mayor propensión al procesamiento de información.

Siguiendo esta misma área, en el estudio de Chang Hsu (Hsu et al., 2020) se aplicaron técnicas de MSE a señales de EEG de sujetos sanos y con Alzheimer: 15 sanos, 69 con Alzheimer moderado, y los 15 con Alzheimer moderado a severo. Al calcular la entropía, notan que esta es mayor en aquellos pacientes sanos, en escalas de tiempo pequeñas.

En el estudio de Saúl J. Ruiz-Gómez (Ruiz-Gómez et al., 2018), se realiza una investigación sobre sujetos con la enfermedad del Alzheimer con daño cognitivo leve, analizando sus EEG para clasificarlos. Se enrolaron 37 pacientes con Alzheimer, 37 con daño cognitivo leve, y 37 sujetos de control. Para la entropía, se utilizó el cálculo a través de entropía espectral, muestral y difusa, mientras que para la complejidad se utiliza la técnica de Lempel-Ziv. Para determinar que técnica tiene mejores resultados, aplicaron un filtro basado en correlación rápida. Para los clasificadores, emplearon 3 tipos, análisis discriminante lineal, análisis discriminante cuadrático y red neuronal artificial perceptrón multicapa. Obtuvieron mejores resultados para la entropía con la técnica de muestreo, además de generar clasificadores indicando que un sujeto no posee la enfermedad, logrando una especificidad del 79.41%.

También se han realizado estudios respecto al análisis de complejidad en los efectos secundarios del consumo de fármacos (Eimon et al., 2018), donde se obtiene como resultado que los ataques epilépticos o efectos secundarios inducidos por fármacos presentan una complejidad sustancialmente reducida, similar a la complejidad reducida de los potenciales observados en la enfermedad de Parkinson.

En el estudio de Shuen-De Wu (Wu et al., 2014), se comprueban los beneficios de

utilizar la RCMSE por sobre la MSE y la CMSE demostrando como el método de grano grueso indefine el valor de entropía en escalas altas, mientras que el utilizar la RCMSE entrega resultados favorables, aumentando la precisión de la entropía, y logrando visualizar el comportamiento de esta sobre escalas donde los otros métodos no lo permiten.

La recopilación de estas investigaciones permiten cumplir el objetivo propuesto para la revisión de la literatura, recopilando bastante información respecto a investigaciones parecidas a la propuesta. Además, se pueden responder las preguntas propuestas:

- **¿Qué enfermedades y señales biomédicas han sido estudiadas utilizando técnicas de entropía y/o complejidad?:** Se nota que la gran mayoría de investigaciones se llevan a cabo sobre señales de EEG, ya que permiten obtener respuestas directas desde las neuronas del cerebro. Además, se aprecia que la gran mayoría de investigaciones se centran en el estudio de enfermedades neurodegenerativas como lo es el Alzheimer
- **¿Qué técnicas de cálculo de entropía y complejidad son utilizadas por los investigadores?:** Existen variedad de técnicas utilizadas, donde se aprecia que para el cálculo de entropía se utilizan métodos como análisis de componentes principales, Shannon, Tsallis, etc. Pero se nota que predomina el método de entropía muestral. En cuanto a la complejidad, aunque no en todas las investigaciones se calcula, hay dos métodos que sobresalen respecto a los demás: Lempel–Ziv y el cálculo del área bajo la curva al utilizar MSE, donde esta última tiene como beneficio no demandar tantos recursos computacionales para su cálculo.
- **¿Qué tan efectivas son estas técnicas a la hora de encontrar diferencias entre los grupos estudiados?:** En cada una de las investigaciones expuestas encuentran resultados positivos respecto a encontrar diferencias significativas entre distintos grupos estudiados.
- **¿Qué parámetros se utilizan para el cálculo de entropía?:** Aunque los valores de m y r varían en las investigaciones, se nota que se utilizan valores pequeños, con m oscilando entre 1 y 2, y r entre 0.15 y 0.25. Además, la cantidad de escalas siempre llega hasta un máximo en donde los puntos de la señal no bajen de 100, como aparece en la investigación de Richman y Moorman (Richman & Moorman, 2000).

La revisión de la literatura entrega una noción de los parámetros m y r a utilizar en caso de aplicar la entropía de muestreo, además de corroborar que la entropía difusa no se ve tan afectada por el valor de r . Además, se comprueba la existencia de una brecha del conocimiento respecto a la falta de investigaciones de este estilo sobre señales de μ ERG en sujetos con Alzheimer, en donde se ha demostrado que esta enfermedad afecta las neuronas de la retina (Ning et al., 2008), (Trick et al., 1989), entregando una oportunidad de utilizar métodos

más eficientes de cálculo de entropía, al aplicar entropía difusa para analizar las señales, junto con generar mejores curvas de entropía a través de las escalas al aprovechar el método del grano compuesto refinado.

CAPÍTULO 3. DISEÑO Y PROCEDIMIENTO DEL EXPERIMENTO

3.1 DATOS Y MEDICIONES

Los datos fueron recopilados por Joaquín Araya Arriagada en su tesis para obtener el grado académico de Doctor en Neurociencia (Araya, 2019). Se utilizaron cuatro grupos de ratones separados por edad y condición. Los animales estaban separados en 2 condiciones; los de control o WT (Wild Type), y los 5xFAD, los cuales son ratones transgénicos que se utilizan como modelo de la enfermedad del Alzheimer que presentan los humanos. En mayor detalle se tiene:

- **WT de 2-3 meses:** Ratones jóvenes de control, con un tamaño de muestra de 10 animales.
- **5xFAD de 2-3 meses:** Ratones jóvenes con la presencia de la enfermedad de Alzheimer, con un tamaño de muestra de 12 animales.
- **WT de 6-7 meses:** Ratones adultos de control, con un tamaño de muestra de 12 animales.
- **5xFAD de 6-7 meses:** Ratones adultos con la presencia de la enfermedad de Alzheimer, con un tamaño de muestra de 13 animales.

Para el registro de datos, Araya lleva a cabo el procedimiento en la Universidad de Valparaíso, bajo la supervisión del Dr. Adrián Palacios. Para obtener las señales de micro μ ERGs, utiliza la técnica de matriz de multielectrodos, permitiendo registrar las señales bio-eléctricas de la retina, y almacenar los resultados en tablas. Cabe destacar que este experimento es irreversible, puesto que los registros se obtienen luego de aplicar eutanasia a los roedores.

Para aplicar estímulos luminosos, se utilizó un proyector LED con una tasa de refresco de 60 Hz, y utilizando una longitud de onda entre 460 - 520 nm. Además, se utilizaron 5 protocolos de estimulación:

- **Estimulación con ruido blanco:** Señal aleatoria y sin correlación espacio-temporal, presentándose por 20 minutos.
- **Estimulación con imagen natural:** Presenta 600 imágenes procedentes del ambiente natural de los ratones por 10 segundos, para caracterizar la respuesta de las neuronas a un ambiente conocido.
- **Estimulación con iluminación escotópica:** Se refiere a registrar datos en ausencia de estímulo, dejando por 5 minutos oscuridad hacia la retina.

- **Estimulación con actividad espontánea fotópica:** Al contrario que la anterior, esta estimulación presenta un estímulo de luz constante por 5 minutos hacia la retina.
- **Estimulación con pulso de luz homogéneo:** Este último estímulo muestra una luz de color celeste claro en la retina por 3 segundos, para luego detenerse otros 3 segundos, y repitiendo este proceso 20 veces.

Registrando los resultados con los nombres expuestos en la tabla 3.1

Tabla 3.1: Detalle de la toma de datos en los ratones.

Condición	Edad	Animal (Sujeto)
WT	Jóvenes	MR-0298-trozo2, MR-0296-trozo1 MR-0296-trozo2, MR-0298-trozo1 MR-0298-trozo2, MR-0299-trozo1 MR-0300-trozo1, MR-0300-trozo2 MR-0303, MR-0306 MR-0307, MR-0309 MR-031
5xFAD	Jóvenes	MR-0297, MR-0301-trozo1 MR-0301-trozo2, MR-0302-trozo1 MR-0302-trozo2, MR-0304-trozo1 MR-0304-trozo2, MR-0305 MR-0310, MR-0312 MR-0313, MR-0315
WT	Adultos	MR-0273, MR-0276 MR-0282, MR-0283-trozo1 MR-0283-trozo2, MR-0284 MR-0288-trozo1, MR-0288-trozo2 MR-0289, MR-0292-trozo1 MR-0292-trozo2, MR-0294
5xFAD	Adutlos	MR-0293, MR-0291 MR-0290, MR-0287 MR-0285-trozo2, MR-0285-trozo1 MR-0280-trozo2, MR-0280-trozo1 MR-0278, MR-0275 MR-0274, MR-0270

Fuente: Araya (2019)

Estos datos se registran en una única señal continua por cada ratón, con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz, y a lo largo de 4758 segundos (1 hora 20 minutos 18 segundos) que se ve representado en la figura 3.1

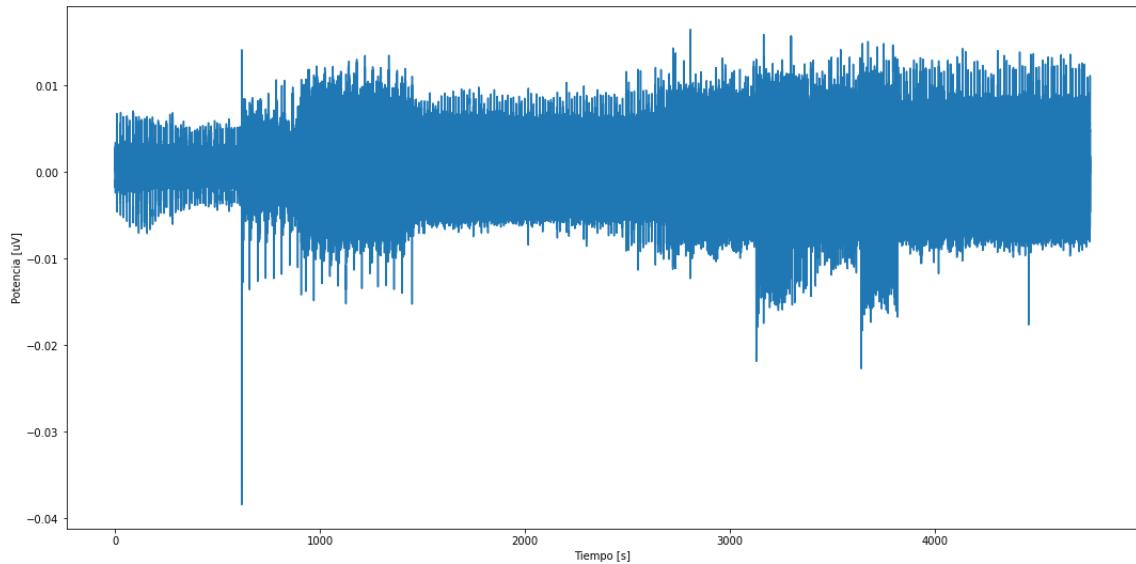


Figura 3.1: Respuesta de μ ERG respecto al tiempo para una de las señales estudiadas. Corresponden a 4758 segundos, donde se aplican los distintos estímulos descritos, produciendo distintas respuestas. Fuente: Elaboración Propia, 2021

En este estudio se analizaron los estímulos chirp, natural y ruido blanco, donde cada uno se aplica 21 veces sobre el mismo trozo de retina. En particular, el estímulo chirp dura 35 segundos, y corresponde a una señal de entrada artificial como se muestra en la figura 3.2, el estímulo natural dura 11 segundos, y algunas de sus imágenes se visualizan en la figura 3.3, y el ruido blanco corresponden a 72000 imágenes independientes unas de otras.

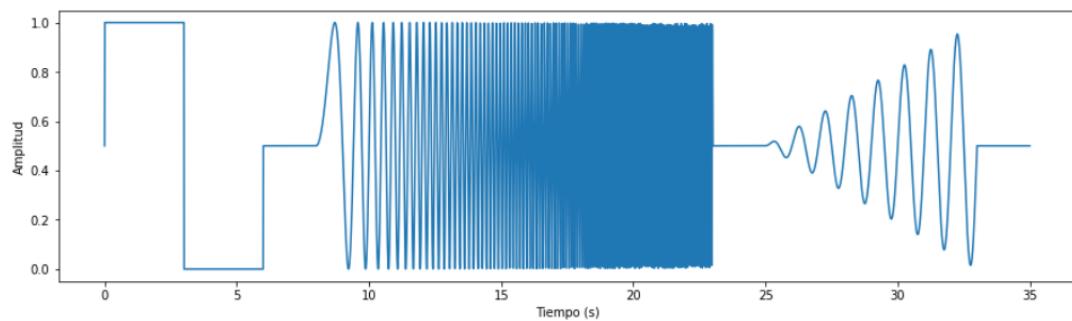


Figura 3.2: Visualización del estímulo chirp. Corresponden a 35 segundos de una señal artificial, iniciando con 5 segundos de un apagado y encendido, luego un cambio de frecuencia, y finalmente un cambio de amplitud. Fuente: Elaboración Propia, 2021



Figura 3.3: Visualización del estímulo natural. Corresponden a 600 imágenes tomadas desde el ambiente natural de los ratones. Fuente: Elaboración Propia, 2021

Los experimentos para obtener estos datos fueron aprobados por el comité de ética de la Universidad de Santiago de Chile, informe 457 (Apéndice B).

3.2 PRE-PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Se extraen las secciones correspondientes a los estímulos chirp y natural del registro completo, para luego realizar visualizar sus frecuencias y aplicar un filtro. En este sentido, por cada registro se realizan los siguientes pasos:

1. Encontrar y extraer las 21 secciones correspondiente a cada estímulo.
2. Promediar las secciones para eliminar valores extremos.
3. Visualizar el espectro de frecuencias de las respuestas.
4. Aplicar filtro pasa bajo de 30 Hz.
5. Submuestreo a 200 Hz.

Para el primer y segundo paso, se utilizan los tiempos de inicio y fin de los estímulos, promediando los resultados en una sola señal, disminuyendo posibles ruidos y errores de medición. Luego, para el paso 3, se visualizan los espectros de frecuencia a través del método

de Welch (Welch, 1967), el cuál sirve para calcular la densidad espectral de potencia, utilizada para visualizar una señal en el dominio de la frecuencia, detectando en cuales de ellas la señal estudiada tiene mayor presencia. En particular, se utiliza el método de Welch debido a su capacidad para reducir el ruido, y su evidencia de obtener buenos resultados al analizar señales biomédicas (Jahromi et al., 2018), (Zhao & He, 2013).

Para realizar los cálculos de Welch, se siguen una serie de pasos (Xiong et al., 2020), donde en primer lugar la señal de entrada se divide en varios segmentos superpuestos siguiendo la siguiente ecuación:

$$x_i = x(i * \frac{L}{2 + n}), n = 0, \dots, L - 1; i = 0, 1, \dots, N - 1. \quad (3.1)$$

Donde x es la señal, L es el largo de cada segmento, multiplicada por la superposición, en este caso del 50%, y N es el número total de segmentos.

Para evitar la difuminación del espectro producida al transformar al dominio de la frecuencia (Harris, 1978), se aplica una ventana w a cada segmento. En este estudio se utilizó la ventana de Hamming, que sigue la siguiente ecuación:

$$w(n) = 0.54 - 0.46 * \cos(2 * n * \frac{\pi}{L}), n = 0, 1, \dots, L - 1. \quad (3.2)$$

3.1, se multiplica con 3.2, obteniendo el i -ésimo segmento de la siguiente manera:

$$W_i = x_i(n) * w(n) \quad (3.3)$$

A W_i se le aplica la transformada de Fourier, obteniendo la siguiente ecuación:

$$A_i^k = \sum_{n=0}^{N-1} x_i(n) * w(n) * e^{-(j(\frac{2\pi}{N}) * n * k)}, i = 0, 1, \dots, L-1. \quad (3.4)$$

A esto se le aplica el periodograma, que es una estimación no paramétrica de la densidad espectral de potencia de la siguiente forma:

$$\phi_i = \frac{1}{(L * U) * |A_i(k)|^2} \quad (3.5)$$

Donde $U = (\frac{1}{L}) \sum_{n=0}^{L-1} w^2(n)$ representando el poder o intensidad promedio de la ventana $w(n)$, y al multiplicarla por L se representa la energía de la ventana. Al promediar los periodogramas obtenidos, se obtiene el resultado del método Welch:

$$\phi_i = \frac{1}{L} * \sum_{i=0}^{L-1} \phi_i(k) \quad (3.6)$$

Aplicando el método a las señales, se obtiene el rango de frecuencias de la señal hasta un máximo de 500 Hz de acuerdo al teorema de Nyquist, ilustrado en la figura 3.4, que corresponde a una de las señales estudiadas. En este sentido, se nota que en todas se producen ruidos oscilatorios cada 50 Hz, producidos por los campos eléctricos de las líneas de poder, y que es común verlos en registros electrofisiológicos como el EEG (Singh et al., 2016). Además, se visualiza como se concentran las frecuencias en los rangos bajos, relacionándose con estudios que indican la mayor amplitud de frecuencia de los ratones en electrorretinogramas se producen con estímulos que poseen frecuencias cercanas a los 10 Hz (Krishna et al., 2002).

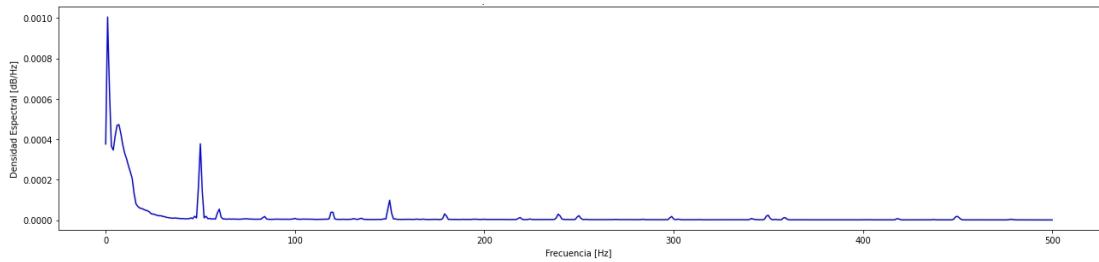


Figura 3.4: Visualización de las frecuencias de una de las señales estudiadas. Existe mayor relevancia a menores frecuencias, además de producirse unos picos cada 50 Hz. Fuente: Elaboración Propia, 2021

Siguiendo con los pasos 4 y 5, para eliminar el ruido que se detecta a frecuencias altas, pasa bajo a 30 Hz, además se decide submuestrear los datos a 200 Hz para concentrar las respuestas obtenidas en frecuencias bajas, sin llegar a perder información producto de la reducción de puntos. En las figuras 3.5, 3.6 y 3.7 se presentan los resultados para una de las señales estudiadas, respecto a los 3 estímulos.

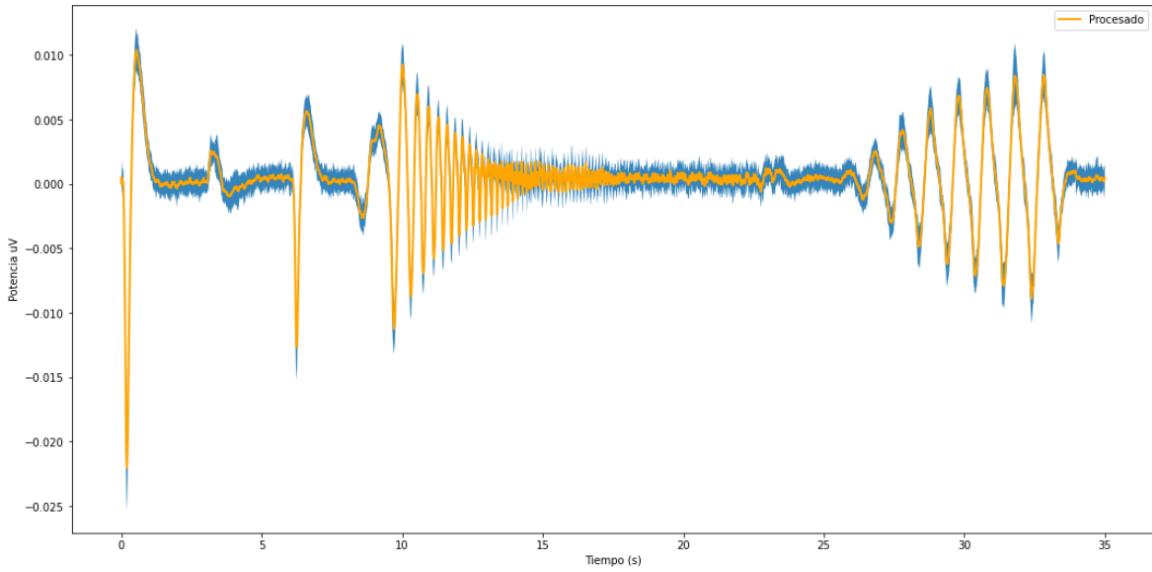


Figura 3.5: Pre-procesamiento aplicado a una de las señales de respuesta en estímulo chirp. Se visualiza como la línea naranja elimina los ruidos que presenta la original en azul, entregando una señal más definida. Fuente: Elaboración Propia, 2021

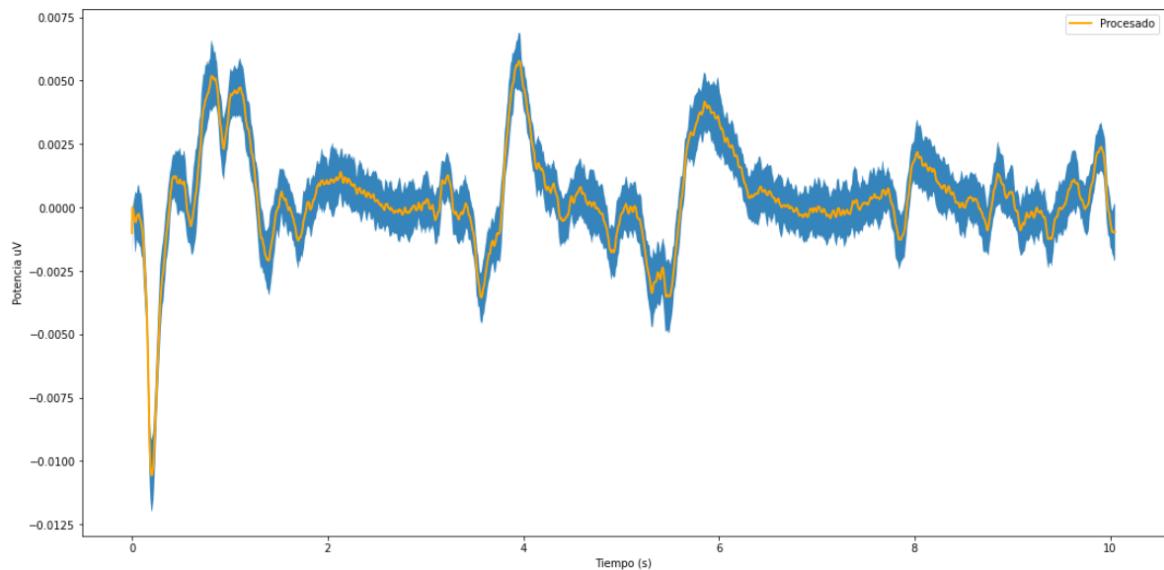


Figura 3.6: Pre-procesamiento aplicado a una de las señales de respuesta en estímulo natural. Se visualiza como la línea naranja elimina los ruidos que presenta la original en azul, entregando una señal más definida. Fuente: Elaboración Propia, 2021

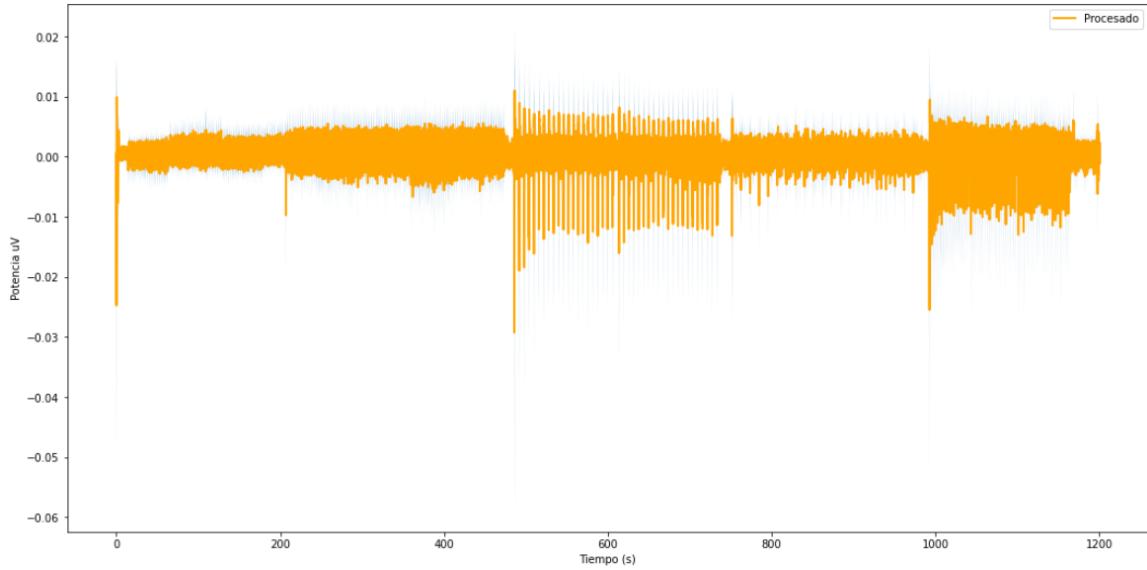


Figura 3.7: Pre-procesamiento aplicado a una de las señales de respuesta en ruido blanco. En este caso no se logra apreciar los cambios entre la señal procesada y la original, debido a que el largo de la señal no permite mostrar los detalles. Fuente: Elaboración Propia, 2021

Aplicando nuevamente el método de Welch, se observa en la figura 3.8 que se eliminan los ruidos producidos cada 50 Hz, además de tener mejor visión el comportamiento de las señales en las frecuencias bajas, donde tienen mayor presencia entre 20 Hz y 1 Hz.

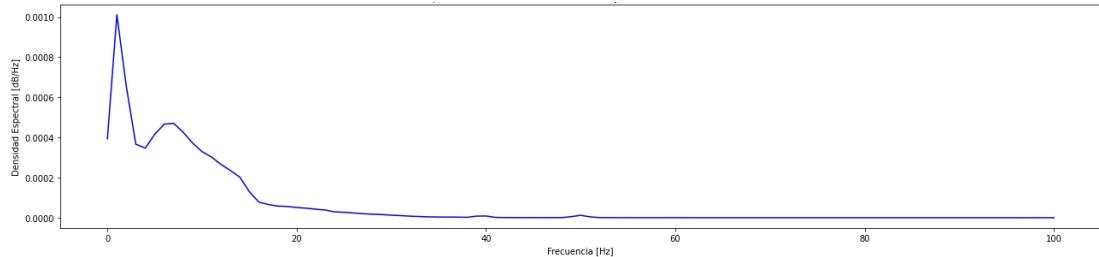


Figura 3.8: Espectro de frecuencias de una señal luego de aplicar el pre-procesamiento. Se aprecia que se elimina el ruido producido en los 50 Hz, además de enfocar los resultados a frecuencias más bajas. Fuente: Elaboración Propia, 2021

3.3 DISEÑO EXPERIMENTO CHIRP

En este caso, se conoce la señal determinística de entrada, entonces es posible realizar un análisis de frecuencia de esta misma. Además, se puede calcular la coherencia entre el estímulo y la señal de respuesta, para identificar las frecuencias que mejor se reflejan en el μ ERG. Los pasos a seguir para este experimento son los siguientes:

1. Obtener y visualizar frecuencias más relevantes del estímulo de entrada.
2. Obtener y visualizar frecuencias más relevantes de los resultados de coherencia entre la entrada y las respuestas.
3. Definir parámetros para la entropía de muestreo.
4. Calcular la entropía multi-escala compuesta refinada (RCMSE) para cada sujeto y promediar en un sola sola curva.
5. Calcular complejidad desde el área bajo la curva de la RCMSE.
6. Realizar análisis de normalidad sobre las complejidades obtenidas.
7. De ser necesario, realizar análisis de varianzas sobre las complejidades obtenidas.
8. Realizar prueba Mann-Whitney o t-student sobre las complejidades obtenidas según corresponda.
9. Generar planos de complejidad-entropía.

3.4 DISEÑO EXPERIMENTO ESTÍMULO NATURAL

Para este experimento se conocen las imágenes de entrada, pero a diferencia del estímulo chirp corresponden a una señal en dos dimensiones. Para el análisis, se genera una señal de intensidad de acuerdo al promedio de píxeles de cada una de las 600 imágenes. Los pasos para este experimento son los siguientes:

1. Generar señal de intensidad de las imágenes.
2. Obtener y visualizar frecuencias más relevantes de los resultados de coherencia entre la entrada y las respuestas.
3. Definir parámetros para la entropía de muestreo.
4. Calcular RCMSE para cada sujeto y promediar en un sola sola curva.
5. Calcular complejidad desde el área bajo la curva de la RCMSE.
6. Realizar análisis de normalidad sobre las complejidades obtenidas.
7. De ser necesario, realizar análisis de varianzas sobre las complejidades obtenidas.

8. Realizar prueba de heterogeneidad con Mann-Whitney o t-student sobre las complejidades obtenidas según corresponda.
9. Generar planos de complejidad-entropía.

3.5 DISEÑO EXPERIMENTO RUIDO BLANCO

Para este experimento, no se conocen las imágenes de estímulo a la retina, por lo que no se puede realizar un análisis de frecuencia y coherencia del mismo. Por lo tanto, los pasos a seguir son los siguientes:

1. Definir parámetros para la entropía de muestreo.
2. Calcular RCMSE.
3. Calcular complejidad desde el área bajo la curva de la RCMSE para cada sujeto y promediar en una sola curva.
4. Realizar análisis de normalidad sobre las complejidades obtenidas.
5. De ser necesario, realizar análisis de varianzas sobre las complejidades obtenidas.
6. Realizar prueba de heterogeneidad con Mann-Whitney o t-student sobre las complejidades obtenidas según corresponda.
7. Generar planos de complejidad-entropía.

3.6 CONSIDERACIONES GENERALES DEL DISEÑO

3.6.1 Comparaciones

Las comparaciones de interés a analizar estadísticamente corresponden a aquellos con distinto estado sano - enfermo, generando las siguientes combinaciones, y lo largo de este documento se hará referencia a cada grupo de acuerdo a su número correspondiente:

- **Comparación N°1, sanos jóvenes - enfermos jóvenes:** Realizada entre ratones de la misma edad (2-3 meses) y distinto estado, y una de las comparaciones más importantes de cara al objetivo de la investigación.

- **Comparación N°2, sanos adultos - enfermos adultos:** Realizada entre ratones de la misma edad (6-7 meses) y distinto estado, y la segunda comparación más importante de cara al objetivo de la investigación.
- **Comparación N°3, sanos jóvenes - enfermos adultos:** Realizada entre grupos de distinta edad, y distinto estado, permitiendo analizar si el deterioro de la edad afecta los resultados para encontrar diferencias entre grupos.
- **Comparación N°4, sanos adultos - enfermos jóvenes:** Realizada entre grupos de distinta edad, y distinto estado, permitiendo analizar si el deterioro de la edad afecta los resultados para encontrar diferencias entre grupos.

3.6.2 Prueba de normalidad

Para el análisis de normalidad se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk (Shapiro & Wilk, 1965), que trabaja con la hipótesis nula de que los datos se comportan como una distribución normal. En este caso si el p-valor calculado es menor que el α (nivel de significancia) escogido, se rechaza la hipótesis nula indicando que la distribución estudiada no es normal. Para el cálculo del p-valor se sigue la siguiente fórmula:

$$W = \left(\sum_{i=1}^n a_i * x(i) \right)^2 / \left(\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right) \quad (3.7)$$

Donde $x(i)$ corresponde al i-ésimo valor más pequeño de la muestra, \bar{x} es el promedio de la muestra, y los valores de a_i se calculan como:

$$(a_1, \dots, a_n) = m^T * V^{-1} / C \quad (3.8)$$

Donde $m = (m_1, \dots, m_n)^T$ corresponden a los valores esperados de las estadísticas de orden de variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas extraídas de la distribución normal estándar, V es la matriz de covarianza de los valores de las estadísticas de orden, y $C = ||V^{-1} * m||$

3.6.3 Coherencia

El análisis de coherencia se utiliza para visualizar la representación numérica de la fuerza de la relación lineal entre la actividad entre dos canales diferentes para una banda de frecuencias elegida (PLUM, 1972). En otras palabras, permite medir qué tan semejantes son dos señales, obteniendo valores entre 0 y 1, donde 1 representa la mayor interrelación lineal.

Luego se utiliza el método de Welch para calcular las densidades espectrales de potencia de la siguiente manera, si se tienen las señales x e y :

$$C_{xy} = |P_{xy}|^2 / (P_{xx} * P_{yy}) \quad (3.9)$$

Donde P_{xx} y P_{yy} son las densidades espectrales de ambas señales y P_{xy} es la densidad espectral cruzada.

3.6.4 Análisis de varianzas

El análisis de varianzas es necesaria cuando se encuentra normalidad en los datos, debido a que la prueba de t-student varía dependiendo del resultado. De acuerdo a esto, se utiliza la prueba de Levene (Levene et al., 1960), el cuál es un método no paramétrico de análisis estadístico que mantiene la hipótesis nula de que todas las entradas provienen de poblaciones con varianzas iguales, entregando información necesaria para luego configurar correctamente la prueba de t-student. Se calcula de la siguiente forma:

$$W = ((N - k) * \sum_{i=1}^k N_i * (Z_{i.} - Z..)^2) / ((k - 1) * \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{N_i} (Z_{ij} - Z_{i.})^2) \quad (3.10)$$

Donde k es el número de grupos de los datos, N es el número total de casos en todos los grupos, N_i es el número total de casos en el grupo i , Z_{ij} puede calcularse tanto con el promedio o la mediana (Prueba de Brown–Forsythe, (Brown & Forsythe, 1974)), siendo esta última la que se utiliza, debido a que buena robustez frente a muchos tipos de datos no normales, conservando un buen poder estadístico (Derrick et al., 2018). Por lo tanto se tiene $Z_{ij} = |Y_{ij} - \tilde{Y}_i|$, donde \tilde{Y}_i es la mediana del grupo i . Finalmente, se tiene $Z_{i.} = \sum_{j=1}^{N_i} Z_{ij} * 1/N_i$ que representa el promedio de Z_{ij} del grupo i , y $Z_{..} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{N_i} Z_{ij} * 1/N$ que es el promedio de todos los Z_{ij} .

3.6.5 Análisis de Heterogeneidad

La prueba de t-student (Student, 1908) corresponde a una prueba utilizada para comprobar las diferencias significativas entre los grupos, a través de la siguiente fórmula:

$$t = \frac{\overline{X_1} - \overline{X_2}}{S_{x_1*x_2} * \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (3.11)$$

Donde $\overline{X_1}$ y $\overline{X_2}$ son los promedios de ambos grupos, $S_{x_1*x_2}$ es la desviación estandar combinada, y n_1 junto a n_2 son los tamaños de los grupos. El estadístico luego corresponde a una distribución t.

De no poder encontrarse normalidad, se utiliza el método de Mann-Whitney (Mann & Whitney, 1947), el cuál es una prueba no paramétrica que cumple la misma función que la prueba de t-student. En este caso, se calcula de la siguiente forma:

$$U_1 = n_1 * n_2 + \frac{n_1 * (n_1 + 1)}{2} - R_1 \quad (3.12)$$

$$U_2 = n_1 * n_2 + \frac{n_2 * (n_2 + 1)}{2} - R_2 \quad (3.13)$$

Donde n_1 y n_2 son los tamaños de los grupos, R_1 y R_2 es la suma de la posición relativa de cada dato de la muestra 1 y 2 respectivamente, y finalmente se obtiene un estadístico U como el mínimo entre U_1 y U_2 , que se aproxima a la distribución normal.

3.6.6 Parámetros

Los parámetros que varían los resultados corresponden a los de la tabla 3.2, afectando los resultados de la entropía difusa y muestral, y por lo tanto, a la complejidad. Siguiendo los valores más utilizados en la literatura, se utiliza $m = 2$ y $r = 0.2$. En cuanto a la entropía muestral, se decide variar el parámetro r , para visualizar el comportamiento de las curvas de entropía. Para el rango de escalas, estas dependen de la longitud de los datos, además de las frecuencias detectadas, límites que se discuten más adelante, ya que dependen de cada estímulo.

Tabla 3.2: Parámetros de la RCMSE.

m	Longitud de los vectores de datos consecutivos
r	Distancia utilizada para calcular similitud entre vectores
Escalas	Rango de escalas donde se aplica el método de grano grueso. Depende de la longitud de la señal analizada y las frecuencias que se deseen analizar.

CAPÍTULO 4. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados los 3 experimentos, mostrando los gráficos de las curvas de la entropía multi-escala compuesta refinada (RCMSE), tablas y gráficos de resumen de la complejidad, los análisis estadísticos realizados, y finalmente el plano complejidad-entropía obtenido.

4.1 RESULTADOS CHIRP

El espectro del estímulo de entrada se muestra en la figura 4.1. Se observa que el estímulo presenta una subida de frecuencia hasta un máximo de 15 Hz a los 22 segundos, para luego mantener una frecuencia constante a 1 Hz. Los primeros 7 segundos corresponden al prendido/apagado de la luz, por lo que el espectro no entrega mayor información.

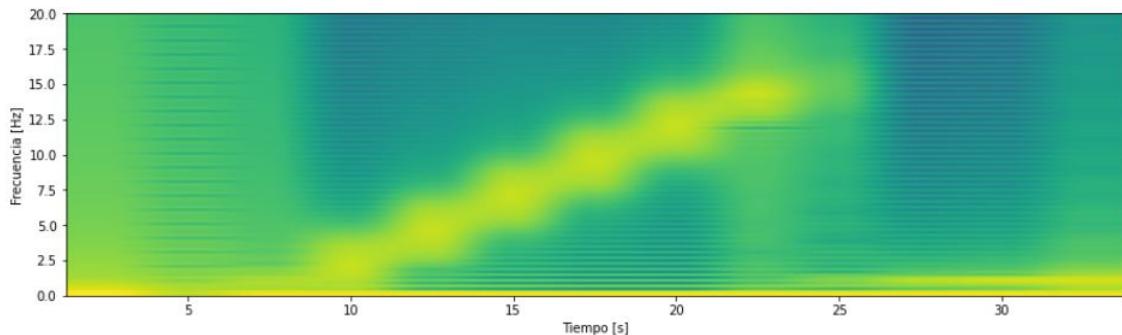


Figura 4.1: Espectro de frecuencias del estímulo chirp. El color amarillo indica mayor presencia de la frecuencia correspondiente, observando como esta aumenta hasta los 15 Hz a los 20 segundos, para terminar en una constante con un valor de 1 Hz. Fuente: Elaboración Propia, 2021

La coherencia se calculó entre el estímulo chirp, y las respuestas registradas, mostrando el promedio de todas en la figura . Se observan picos de coherencia bajo los 18 Hz en todas las respuestas, con algunos casos donde se aprecia coherencia alta sobre los 80 Hz. Estos resultados sugieren buscar relaciones en frecuencias bajas, o a mayores escalas en términos de la RCMSE.

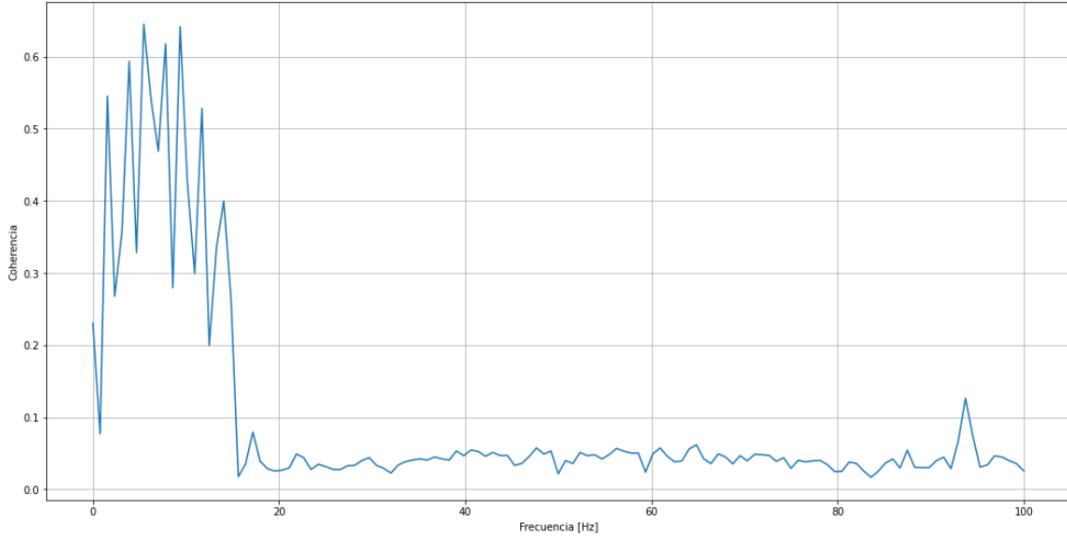


Figura 4.2: Promedio de las coherencias entre las respuestas y el estímulo chirp. Se aprecia una mayor coherencia en frecuencias bajas, a diferencia de las altas. Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.1.1 Entropía Multi-Escala Compuesta Refinada

La RCMSE se calculó con $m = 2$ y $r = 0.2$, y un rango de escalas hasta un total de 140. De acuerdo a esto, en primer lugar se utiliza la entropía muestral, obteniendo la curva de la figura 4.3, que representa el promedio de todas las RCMSE calculadas. Similarmente, en la figura 4.4 se muestran los resultados al ocupar la entropía difusa. En este sentido, se nota que en ambas existe poca separación entre los ratones jóvenes, pero se acentúa más en los adultos, presentándose aquellos sanos por encima de los enfermos. En este sentido, la entropía difusa presenta menor ruido, por lo que se escoge como origen para el cálculo de complejidad.

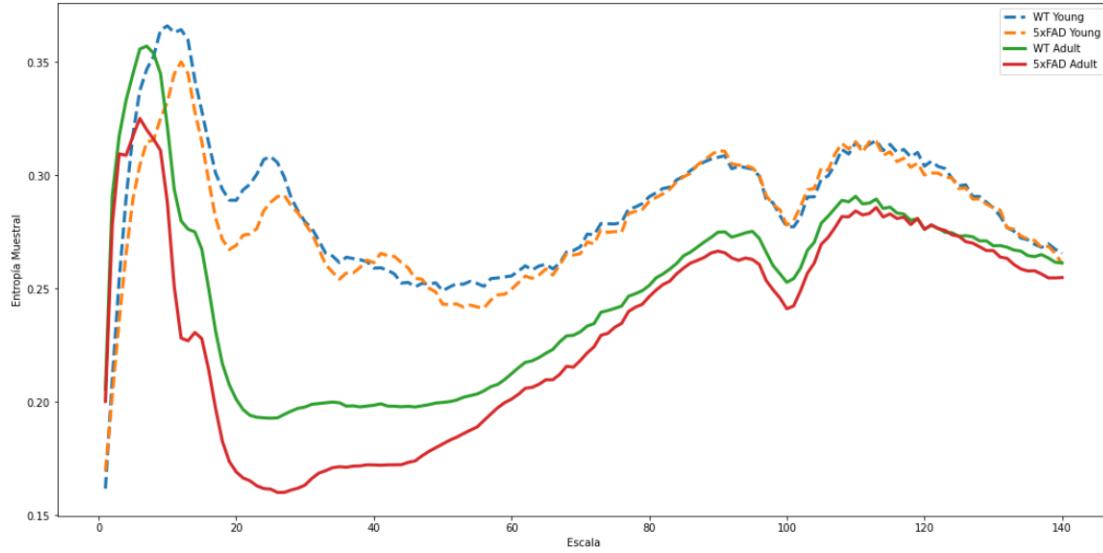


Figura 4.3: RCMSE estímulo chirp utilizando entropía muestral. Se aprecia que los ratones jóvenes no presentan mayor separación en sus curvas de entropía, a diferencia de los adultos, donde se produce esta separación es mayor alrededor de la escala 25. Además, se producen varios picos que indican una gran variabilidad de entropía a lo largo de las escalas. Fuente: Elaboración Propia, 2021

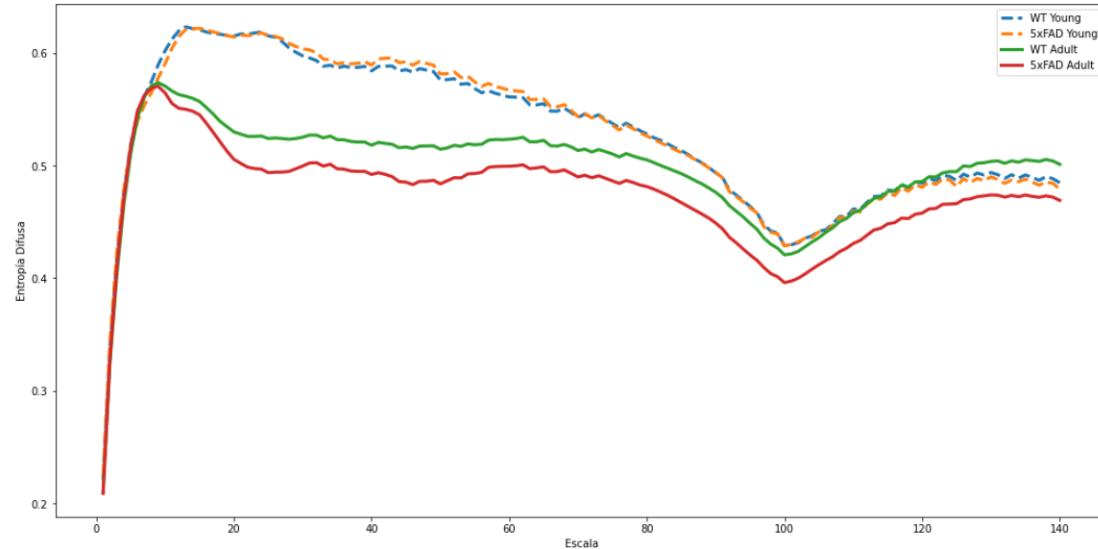


Figura 4.4: RCMSE estímulo chirp utilizando entropía difusa. Al igual que con la entropía muestral, se visualiza una diferencia en los ratones adultos, pero no en los jóvenes. Además, las curvas se notan más suavizadas, indicando mayor consistencia de la entropía. Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.1.2 Complejidad

Para la complejidad, y basándose en el análisis de frecuencia, indicando mayor interés en frecuencias bajas, en un principio se calcula con el área bajo la curva a lo largo de toda la escala, obteniendo los resultados resumidos en la tabla 4.1, mientras que en la tabla 4.2 se realiza el mismo proceso pero para las escalas 20-140, que aproximadamente toman desde los 10 Hz en adelante. Para enriquecer la visualización de los datos, a los valores de complejidad de las escalas 20-140 se le realiza el gráfico de caja de la figura 4.5, donde se aprecia una diferencia nuevamente en los promedios de la complejidad de los ratones adultos, pero no se ven más diferencias a simple vista.

Tabla 4.1: Tabla resumen de resultados complejidad estímulo chirp escalas 1-140.

Promedio	70.737
Desviación Estándar	7.885
Mínimo	52.431
Máximo	89.533

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.2: Tabla resumen de resultados complejidad estímulo chirp escalas 20-140.

Promedio	59.986
Desviación Estándar	6.575
Mínimo	43.017
Máximo	74.191

Fuente: Elaboración Propia

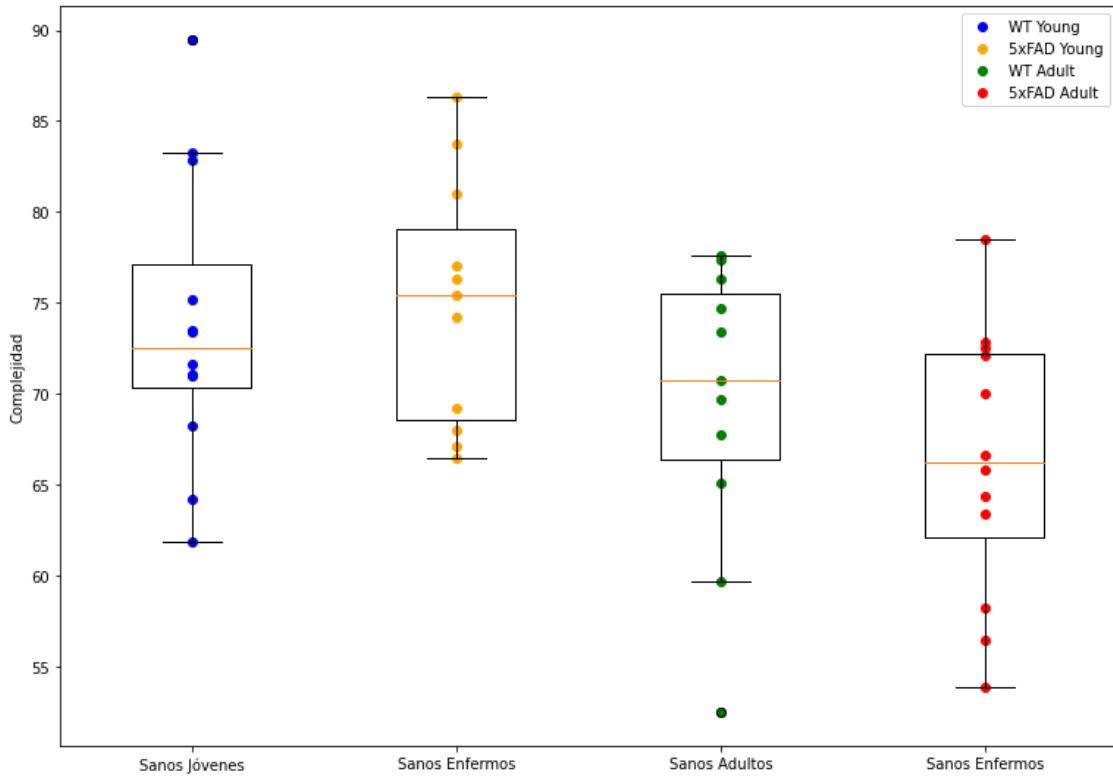


Figura 4.5: Cajas para complejidades estímulo chirp escalas 20-140. Se nota que en los ratones jóvenes la complejidad obtenida de los animales sanos es menor que la de los enfermos, lo que se relaciona con las curvas de entropía observadas en la figura 4.4. Respecto a los adultos, se visualiza que los ratones enfermos poseen menor complejidad que los sanos. Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.1.3 Análisis Estadísticos

En primer lugar, se realizan las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilks, para decidir si utilizar un método paramétrico de cálculo de heterogeneidad (t-student), o uno no paramétrico (Mann-Whitney). En este sentido, en la tablas 4.3 se presentan los resultados para los distintos grupos a comparar (véase sección 3.6), con escala de 1 a 140, notando que en todos los casos existe normalidad, permitiendo hacer una prueba t-student.

Tabla 4.3: Prueba de normalidad estímulo chirp escalas 1-140.

Grupo	p-valor	Significativo <0.05	Normalidad
1	0.770788	No	Si
2	0.25272	No	Si
3	0.847237	No	Si
4	0.336111	No	Si

Fuente: Elaboración Propia

El mismo proceso se realiza para las escalas 20-140, obteniendo los resultados de las tablas 4.4, en donde al igual que antes, se obtiene que todos los grupos mantienen normalidad de los datos.

Tabla 4.4: Prueba de normalidad estímulo chirp escalas 20-140.

Grupo	p-valor	Significativo <0.05	Normalidad
1	0.427859	No	Si
2	0.328946	No	Si
3	0.907083	No	Si
4	0.531097	No	Si

Fuente: Elaboración Propia

Para aquellos casos que resultaron normales, se realiza una prueba de Levene, debido a que dependiendo de si las varianzas de los grupos son iguales o no, la prueba de t-student cambia. En este sentido, se obtienen los resultados de la tabla 4.5 y 4.6, donde no se presentan varianzas distintas, permitiendo utilizar una prueba de t-student sin la variante de Welch.

Tabla 4.5: Prueba de varianzas estímulo chirp escalas 1-140.

Grupo	p-valor	Significativo <0.05	Varianzas Distintas
1	0.633865	No	No
2	0.992963	No	No
3	0.487897	No	No
4	0.596593	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.6: Prueba de varianzas estímulo chirp escalas 20-140.

Grupo	p-valor	Significativo <0.05	Varianzas Distintas
1	0.705338	No	No
2	0.466745	No	No
3	0.387137	No	No
4	0.966156	No	No

Fuente: Elaboración Propia

En cuanto a las pruebas de heterogeneidad, se realizan comparaciones entre los grupos obteniendo los resultados de las tablas 4.7 y 4.8, en donde solo se encuentran diferencias significativas al comparar el grupo 3, de sanos jóvenes con enfermos adultos.

Tabla 4.7: Prueba de heterogeneidad estímulo chirp escalas 1-140.

Grupo	Método	p-valor	Significativo <0.05	Distribuciones Distintas
1	t-student	0.494005	No	No
2	t-student	0.1563	No	No
3	t-student	0.012476	Si	Si
4	t-student	0.089172	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.8: Prueba de heterogeneidad estímulo chirp escalas 20-140.

Grupo	Método	p-valor	Significativo <0.05	Distribuciones Distintas
1	t-student	0.486799	No	No
2	t-student	0.119748	No	No
3	t-student	0.011109	Si	Si
4	t-student	0.083263	No	No

Fuente: Elaboración Propia

4.1.4 Plano Complejidad-Entropía

Para los planos de complejidad-entropía, se utilizaron los cálculos de complejidad descritos anteriormente, mientras que para la entropía se considera un solo punto, utilizando aquel donde la entropía sea mayor para las 4 curvas, que en este caso ocurre en las primeras escalas. De acuerdo a esto, se presentan los planos para las escalas 20-140 ya que obtuvieron mejores resultados en el análisis estadístico de la complejidad, obteniendo las figuras 4.6 para los ratones jóvenes, y 4.7 para los ratones adultos, donde a simple vista no se logra encontrar un patrón que separe los ratones sanos de enfermos.

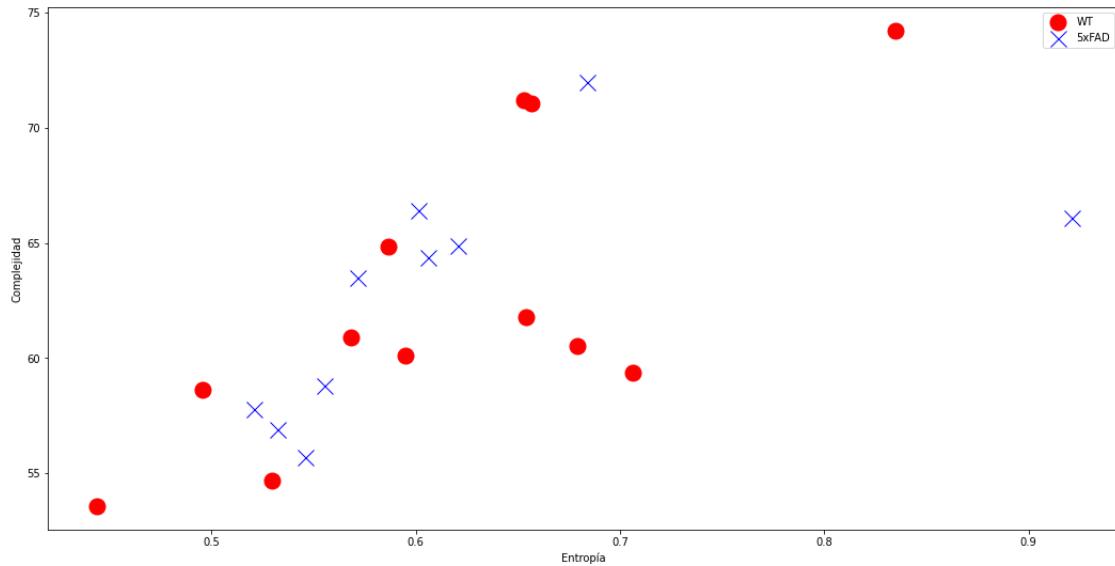


Figura 4.6: Plano complejidad-entropía para ratones jóvenes en estímulo chirp escala 20-140. Los círculos representan los ratones sanos, y las equis los enfermos. Los puntos no presentan una diferencia a simple vista, mostrando ambos grupos dispersados a lo largo del plano. Fuente: Elaboración Propia, 2021

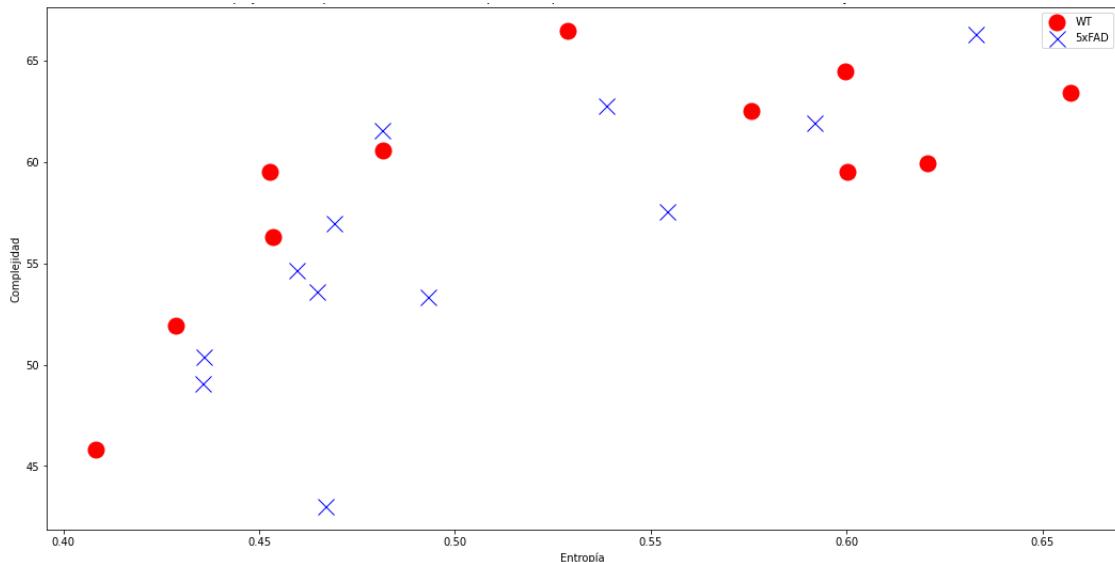


Figura 4.7: Plano complejidad-entropía para ratones adultos en estímulo chirp escala 20-140. La leyenda de la figura corresponde a la misma de 4.6, donde de manera similar no se aprecia una diferencia entre los grupos analizados. Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.2 RESULTADOS ESTÍMULO NATURAL

Se comienza por calcular la señal de intensidad de las imágenes al promediar los píxeles, obteniendo una señal representada en la figura 4.8.

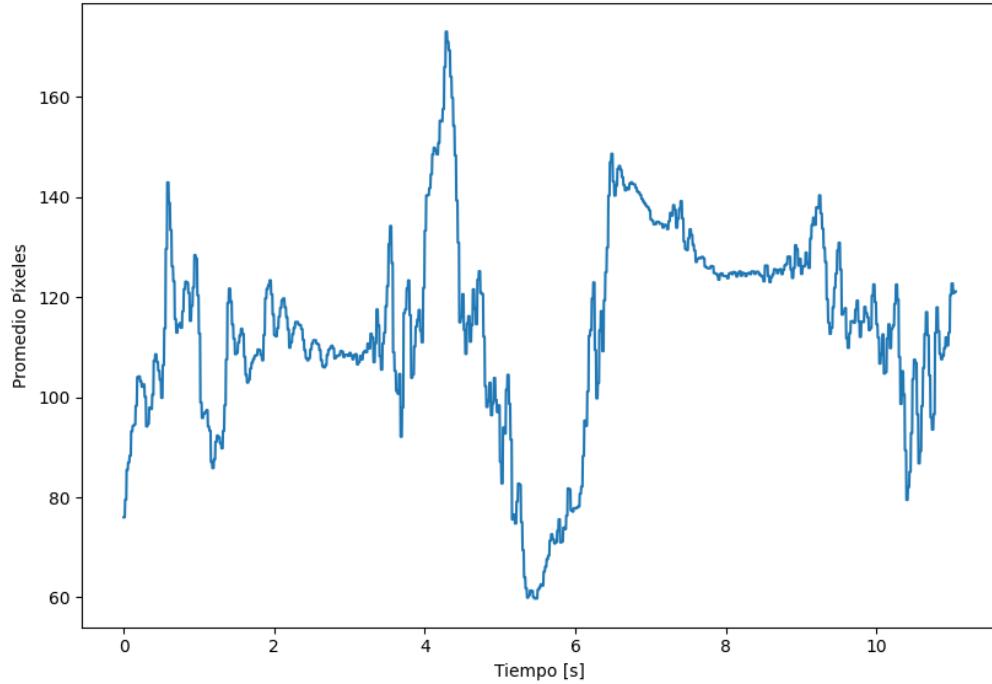


Figura 4.8: Intensidad de píxeles de estímulo natural. Corresponden al promedio de los píxeles obtenidos desde las imágenes del ambiente natural de los ratones, generando una señal en 2 dimensiones. Fuente: Elaboración Propia, 2021

Esta señal luego se utiliza para calcular la coherencia con el μ ERG de los ratones, obteniendo como el promedio de todas estas la figura 4.9, donde se visualiza algo del patrón del estímulo chirp (figura 4.2), pero también se observa mucho más ruido en frecuencias más altas.

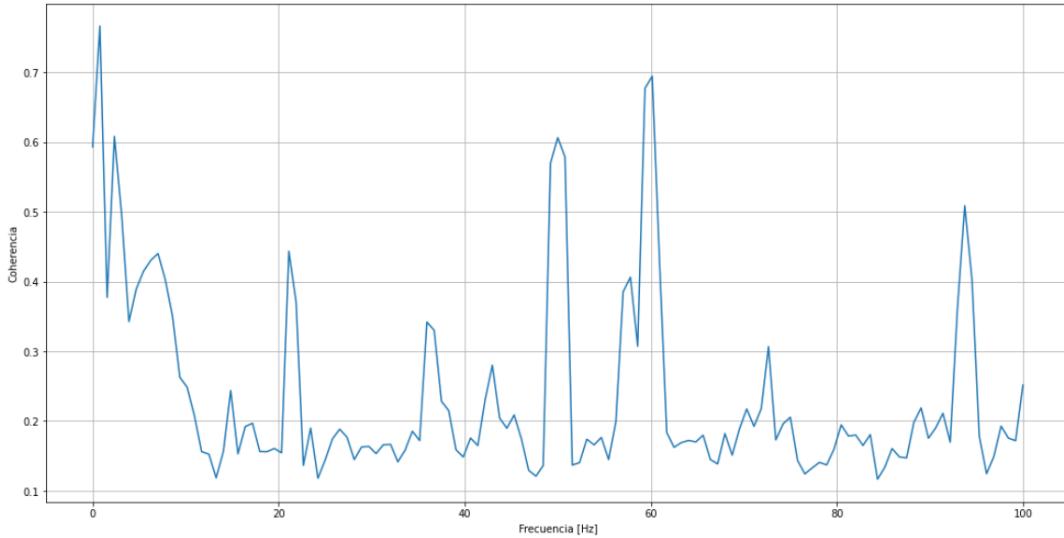


Figura 4.9: Promedio de las coherencias entre las respuestas y el estímulo natural. Se visualiza mayor coherencia a frecuencias bajas, que se corresponde con lo obtenido en la figura 4.2. Además, se presentan picos en frecuencias más altas, que no se corresponden con los resultados obtenidos al visualizar las frecuencias como en la figura 3.8 Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.2.1 Entropía Multi-Escala Compuesta Refinada

Al igual que en el estímulo chirp, la RCMSE se calcula para un $m = 2$ y un $r = 0.2$, y se comparan los resultados de la entropía muestral 4.10, y la difusa 4.11, donde la primera por los fundamentos teóricos debió llegar hasta la escala 30 aproximadamente, se fuerza hasta la escala 50, visualizando que comienza a producirse ruido y a aumentar la varianza entre las escalas. Para la entropía difusa, esta permite llegar sin dificultad hasta la escala 100, decidiendo dejar este límite debido a que la disminución de puntos ya no representan correctamente la señal original. En este sentido, se opta por utilizar la entropía difusa, que presenta mejores resultados que la muestral.

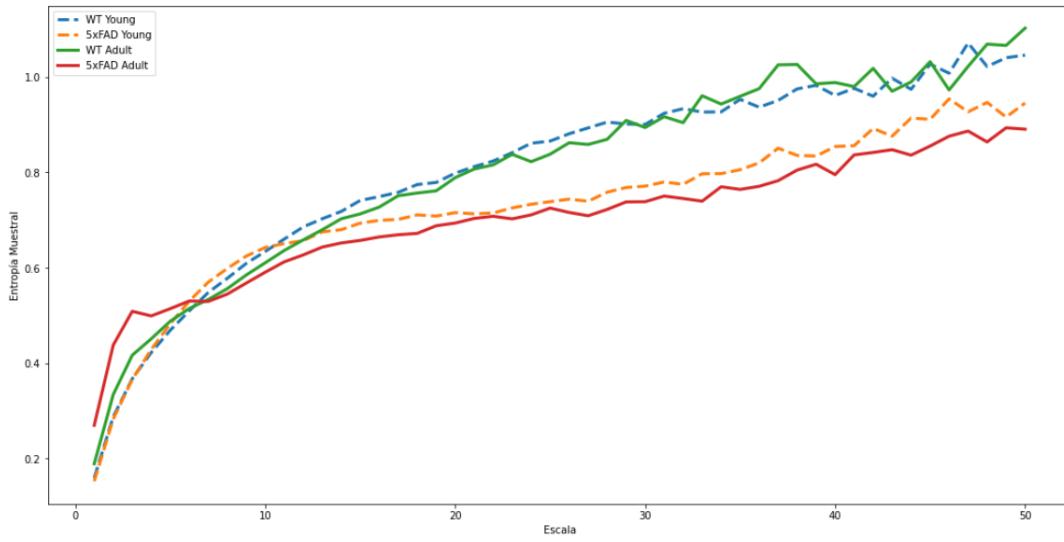


Figura 4.10: RCMSE estímulo natural utilizando entropía muestral. Se obtienen entropías hasta la escala 50, donde se nota como comienza a aumentar la varianza de los valores obtenidos. Además, se producen diferencias entre los ratones jóvenes y adultos, donde a lo largo de las escalas los sanos presentan mayor entropía que los enfermos. Fuente: Elaboración Propia, 2021

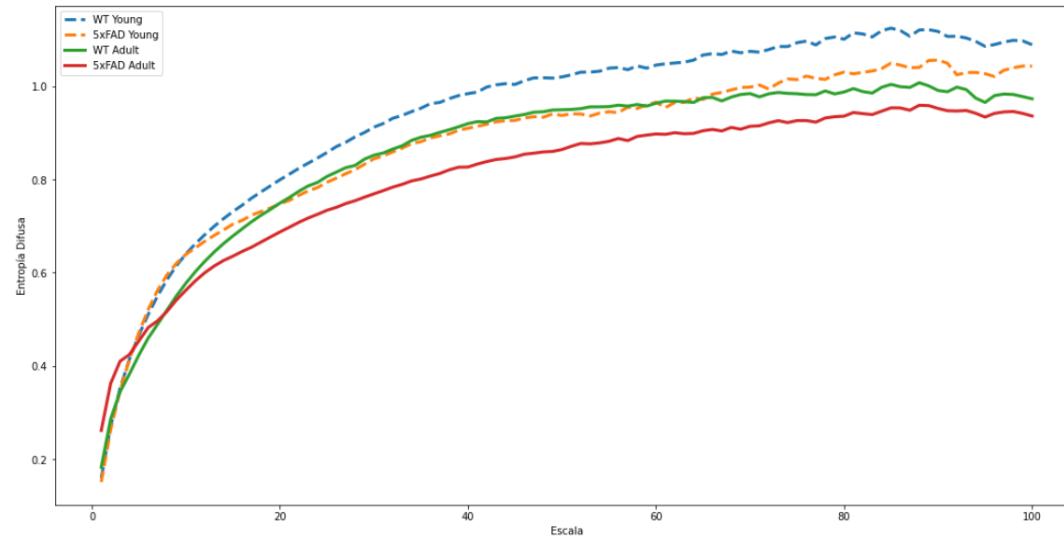


Figura 4.11: RCMSE estímulo natural utilizando entropía difusa. Al igual que en la figura 4.10, se presentan separaciones entre los ratones jóvenes y adultos. La entropía difusa, a diferencia de la muestral, permite obtener resultados más consistentes, logrando analizar hasta la escala 100, donde comienza a presentarse mayor variabilidad de los resultados. Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.2.2 Complejidad

Se realiza un cálculo del área bajo la curva de la RCMSE para toda la escala, mostrando el resumen de estos cálculos en la tabla 4.9, y debido a que la coherencia entrega resultados similares al chirp, igualmente se calcula la complejidad a partir de la escala 20 en adelante, cuyo resumen se encuentra en la tabla 4.10. Al igual que antes, se genera un gráfico de cajas para visualizar de mejor manera estos resultados, particularmente las complejidades acotadas entre las escalas 20 a 100, mostradas en la figura 4.12. Llama la atención la gran varianza producida en los ratones sanos adultos, a diferencia de los otros grupos.

Tabla 4.9: Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-100.

Promedio	86.704
Desviación Estándar	13.432
Mínimo	56.388
Máximo	113.237

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.10: Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 20-100.

Promedio	75.054
Desviación Estándar	11.714
Mínimo	48.543
Máximo	100.875

Fuente: Elaboración Propia

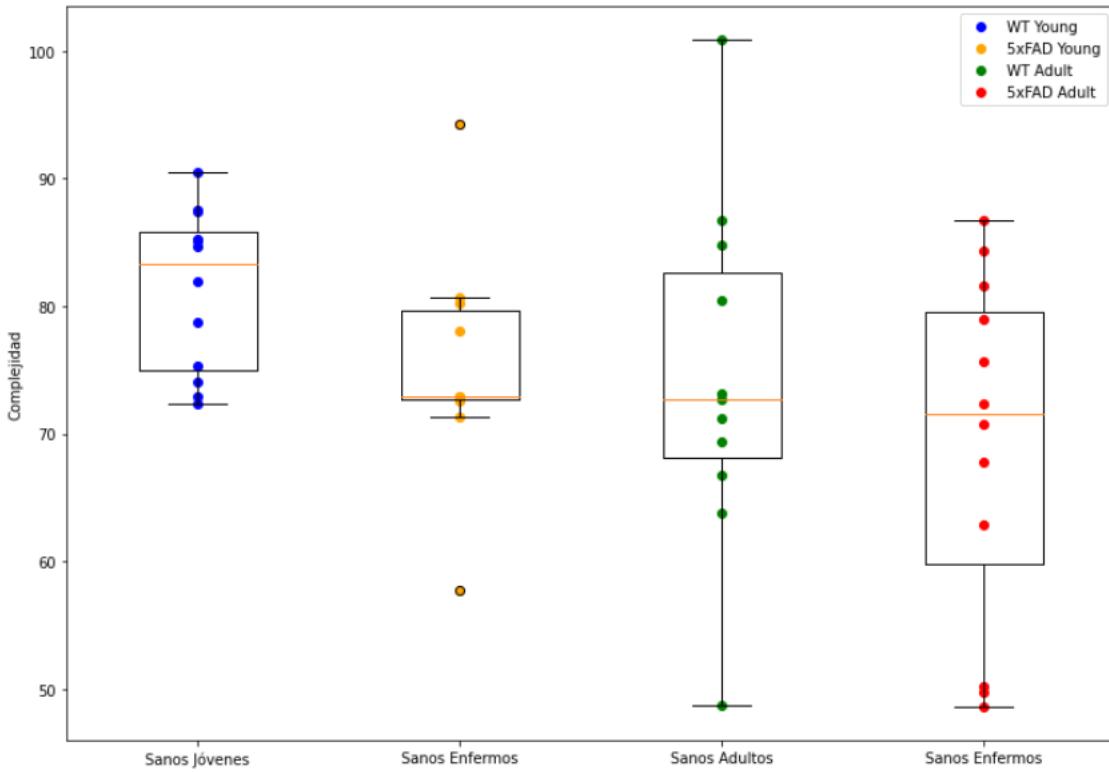


Figura 4.12: Cajas para complejidades estímulo natural escalas 20-100. Se observa una mayor diferencia de complejidad para los ratones jóvenes, y en ambos casos el promedio obtenido es mayor para los sanos. Además, en los jóvenes se presenta menor variabilidad, concentrando los resultados en cajas más pequeñas. Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.2.3 Análisis Estadísticos

Se realizan las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilks, para decidir si utilizar un método paramétrico o no de cálculo de heterogeneidad. En este sentido, en la tabla 4.11 se presentan los resultados para los distintos grupos a comparar (sección 3.6 de este documento), con escala de 1 a 100, notando que en casi todos los casos existe normalidad, excepto en la comparación entre ratones jóvenes sanos y enfermos adultos.

Tabla 4.11: Prueba de normalidad estímulo natural escalas 1-40 para grupo 1.

Grupo	pvalue	Significativo <0.05	Normalidad
1	0.858339	No	Si
2	0.360471	No	Si
3	0.01425	Si	No
4	0.583233	No	Si

Fuente: Elaboración Propia

El mismo proceso se realiza para las escalas 20-100, obteniendo los resultados de la tabla 4.12, donde al igual que antes una sola comparación no presenta normalidad.

Tabla 4.12: Prueba de normalidad estímulo natural escalas 20-40 para grupo 1.

Grupo	pvalue	Significativo <0.05	Normalidad
1	0.290124	No	Si
2	0.312032	No	Si
3	0.007329	Si	No
4	0.484055	No	Si

Fuente: Elaboración Propia

Para aquellos grupos que presentan normalidad, se realiza un análisis de diferencia de varianzas a través del método de Levene, evaluando si es necesario aplicar una variante de la prueba de t-student. En este sentido, en las tablas 4.13 y 4.14 se presentan estos resultados, donde no se encuentran diferencias significativas, y por lo tanto se aplica el método de t-student sin variante.

Tabla 4.13: Prueba de varianzas estímulo natural escalas 1-40.

Grupo	p-valor	Significativo <0.05	Varianzas Distintas
1	0.869062	No	No
2	0.685256	No	No
4	0.282831	Si	Si

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.14: Prueba de varianzas estímulo natural escalas 20-40.

Grupo	p-valor	Significativo <0.05	Varianzas Distintas
1	0.847563	No	No
2	0.756726	No	No
4	0.321952	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Las pruebas de heterogeneidad se visualizan en las tablas 4.15 y 4.16, donde en el primer caso para las escalas 1-40 no se encuentran diferencias significativas, pero al restringir entre la escala 20-40, si se encuentran diferencias entre los grupos de jóvenes, y entre jóvenes enfermos y adultos sanos, indicando que estos grupos se logran separar.

Tabla 4.15: Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 1-40.

Grupo	Método	p-valor	Significativo <0.05	Distribuciones Distintas
1	t-student	0.062488	No	No
2	t-student	0.206422	No	No
3	Mann-Whitney	0.020202	Si	Si
4	t-student	0.396463	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.16: Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 20-40.

Grupo	Método	p-valor	Significativo <0.05	Distribuciones Distintas
1	Mann-Whitney	0.044684	Si	Si
2	t-student	0.183078	No	No
3	Mann-Whitney	0.008287	Si	Si
4	t-student	0.428001	Si	Si

Fuente: Elaboración Propia

4.2.4 Plano Complejidad-Entropía

Al igual que en el estímulo chirp, los planos de complejidad-entropía se realizan obteniendo el valor para la entropía como el mayor punto de la curva para los 4 grupos. En este sentido, para los ratones jóvenes se obtiene el plano de la figura 4.13, visualizando que los sujetos enfermos tienen a concentrarse en el sector inferior izquierdo, mientras que los sanos en el sector superior derecho. Para los ratones adultos, se obtiene el plano de la figura 4.14, donde no se logra diferenciar una clara separación entre grupos.

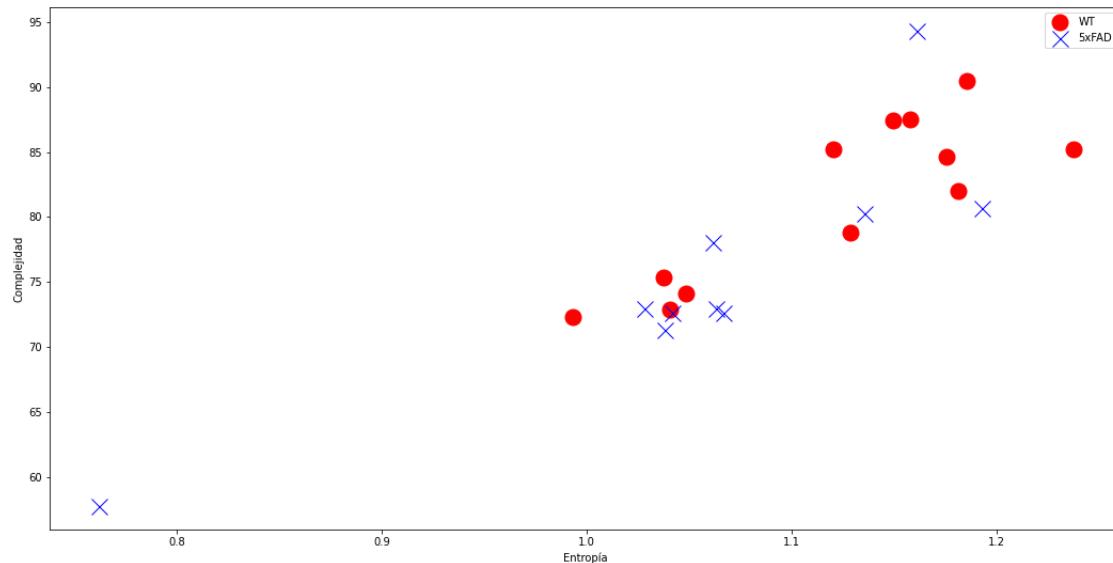


Figura 4.13: Plano complejidad-entropía para ratones jóvenes en estímulo natural escala 20-100. Los círculos representan los ratones sanos, y las equis los enfermos, donde se logra visualizar una tendencia a separar los grupos, juntando aquellos sanos hacia el sector de arriba a la derecha, y los enfermos abajo a la izquierda. Fuente: Elaboración Propia, 2021

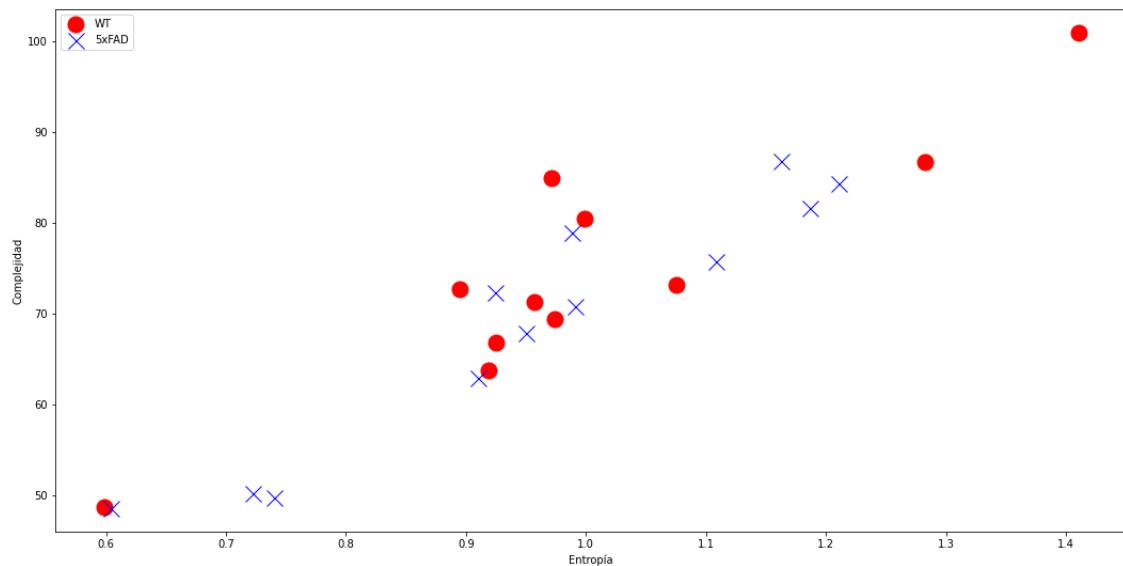


Figura 4.14: Plano complejidad-entropía para ratones adultos en estímulo natural escala 20-100. La leyenda corresponde a la misma de 4.13, pero a diferencia de esta, los datos no tienden a separarse. Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.3 RESULTADOS RUIDO BLANCO

En este caso se procede a realizar el cálculo de la RCMSE directamente, puesto que el estímulo de entrada corresponden a imágenes aleatorias, que no permiten generar un análisis de coherencia como en los estímulos anteriores.

4.3.1 Entropía Multi-Escala Compuesta Refinada

Para el cálculo de esta, se utiliza el método de entropía muestral, puesto que la longitud de los datos de la señal son mucho más que en los otros estímulos, y no hay problemas a escalas altas. Además, no se logra ejecutar la entropía difusa, puesto que utiliza más recursos computacionales. En este sentido, se aprovecha de llegar a la escala 200, que corresponden aproximadamente a 1 Hz, abarcando todo el sector donde las señales presentan mayor intensidad de frecuencias. Ya que la entropía muestral se ve afectada en gran medida por los valores de r , se realizan cálculos utilizando $r = 0.1, 0.15, 0.2, 0.25$ y 0.3 , analizando el comportamiento de las curvas de entropía. Se visualizan las curvas de $r = 0.1$ y $r = 0.3$, en las figuras 4.15 y 4.16, donde se nota que a mayor r , menos entropía presentan las curvas, y menor es la separación entre estas. Además, las curvas de ratones adultos llegan a cruzarse en la escala 100.

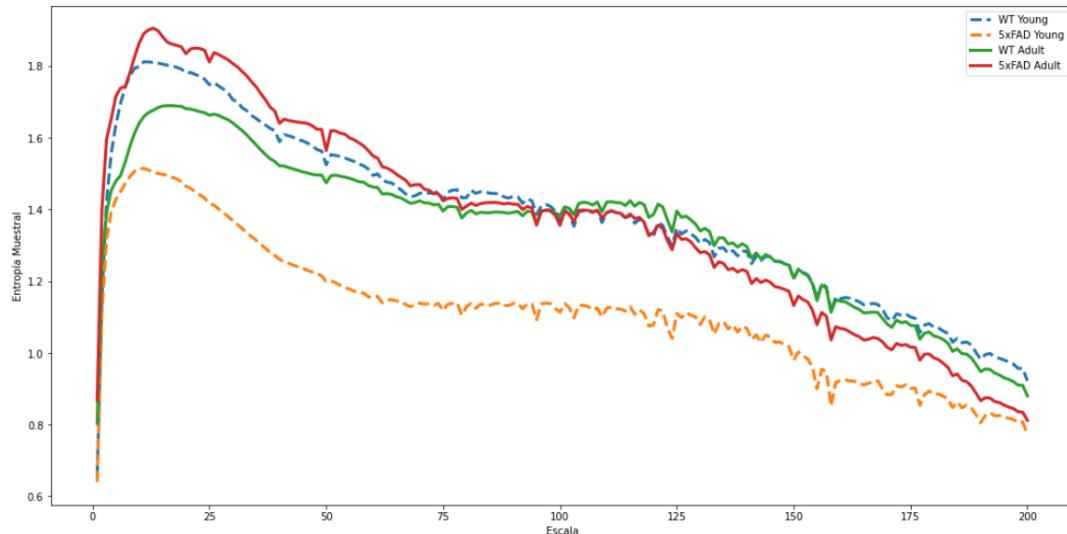


Figura 4.15: RCMSE estímulo ruido blanco utilizando entropía muestral y $r = 0.1$. Se visualiza una diferencia marcada para los ratones jóvenes a lo largo de todas las escalas, donde debido a que la señal de ruido blanco es larga, se puede analizar hasta mayores escalas, notando que la variabilidad de la entropía no aumenta drásticamente. Fuente: Elaboración Propia, 2021

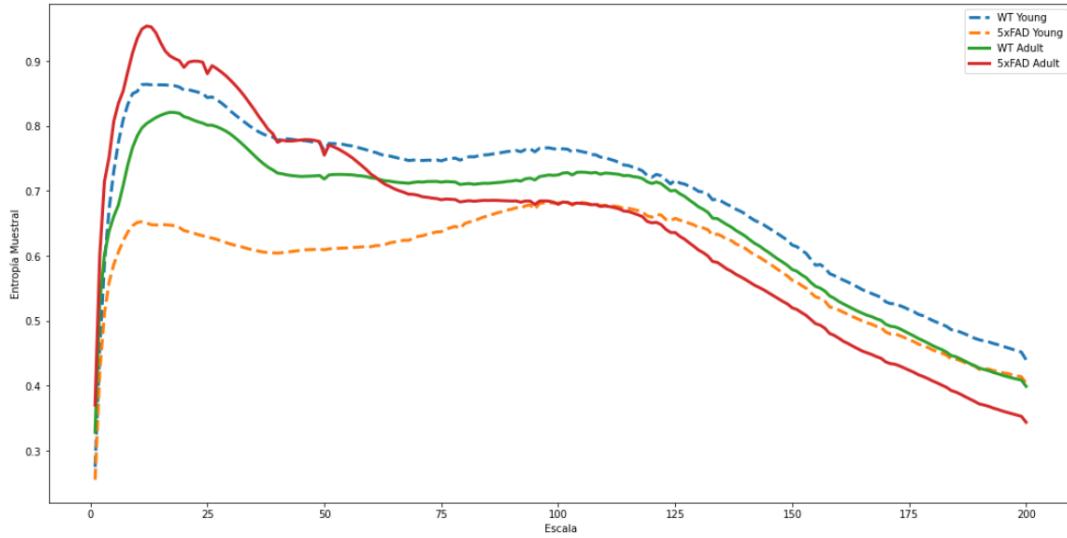


Figura 4.16: RCMSE estímulo ruido blanco utilizando entropía muestral y $r = 0.3$. A diferencia de la figura 4.15, las curvas se notan más suavizadas por el aumento del r . Aún así, se mantiene la diferencia observada en los ratones jóvenes a lo largo de todas las escalas, mientras que en los adultos se comienza a notar una diferencia importante a partir de la escala 60. Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.3.2 Complejidad

En este caso, como no se tiene un análisis de coherencia que respalde limitar las escalas, se realiza el cálculo de complejidad sobre toda la escala, y mostrando sus resúmenes en las tablas 4.17, 4.18, 4.19, 4.20 y 4.21 para los distintos valores de r , visualizando que al igual que la entropía, esta va disminuyendo mientras mayor es el valor de r . Al igual que los otros experimentos, se realizan gráficos de caja para visualizar de mejor forma estos valores, obteniendo las figuras 4.17 y 4.18, donde como se mostró en las curvas de entropía, se nota una gran diferencia en cuanto a los ratones jóvenes, y no así en las adultas.

Tabla 4.17: Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.1$.

Promedio	260.086
Desviación Estándar	51.457
Mínimo	130.044
Máximo	370.132

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.18: Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.15$.

Promedio	207.254
Desviación Estándar	37.835
Mínimo	121.772
Máximo	293.479

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.19: Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.2$.

Promedio	172.484
Desviación Estándar	29.505
Mínimo	113.668
Máximo	241.354

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.20: Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.25$.

Promedio	147.687
Desviación Estándar	23.531
Mínimo	103.769
Máximo	202.872

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.21: Tabla resumen de resultados complejidad estímulo natural escalas 1-200 $r = 0.3$.

Promedio	128.896
Desviación Estándar	19.056
Mínimo	90.867
Máximo	173.079

Fuente: Elaboración Propia

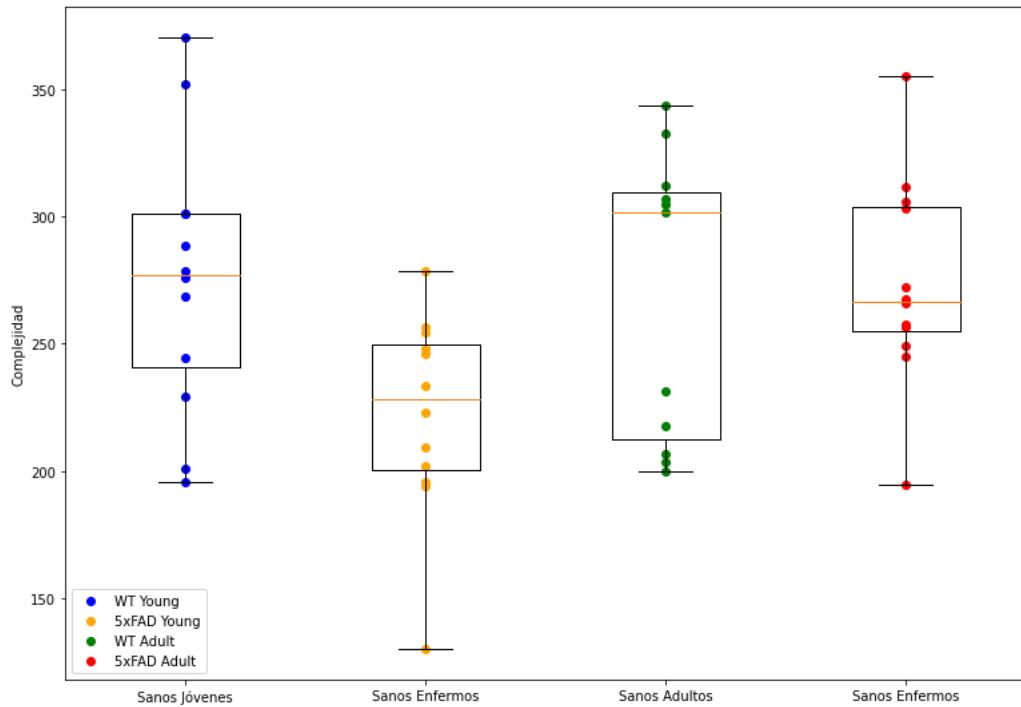


Figura 4.17: Cajas para complejidades $r = 0.1$ estímulo chirp escalas 1-200. Se visualiza una diferencia de complejidad para ambos grupos, siendo más marcada en los ratones jóvenes, además presentar el promedio de esta superior en los ratones sanos. Fuente: Elaboración Propia, 2021

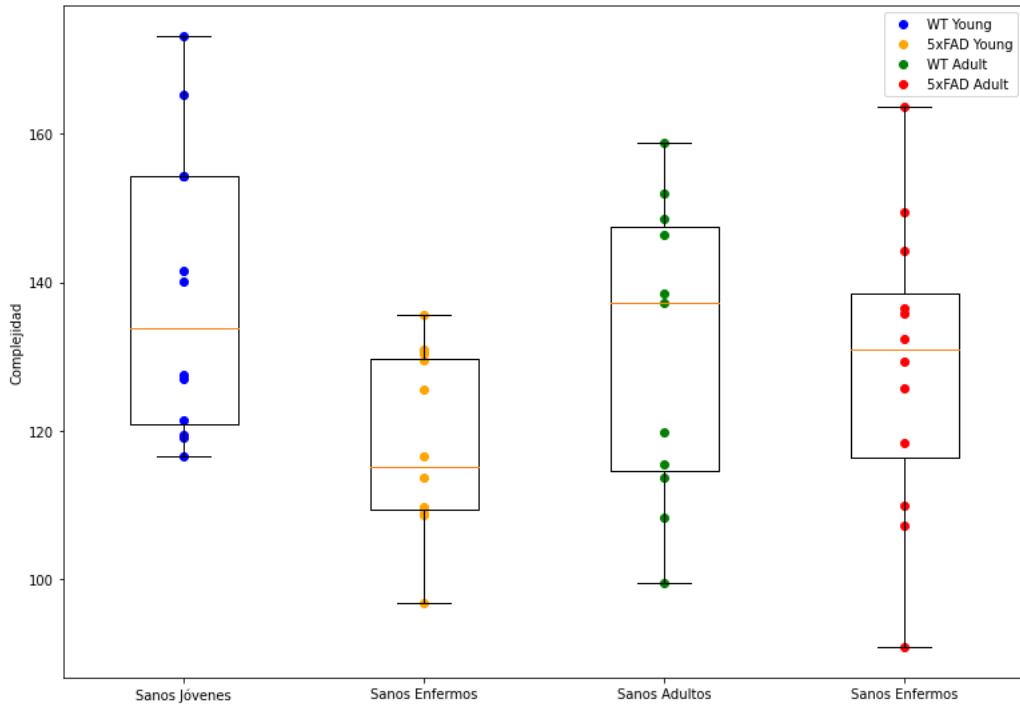


Figura 4.18: Cajas para complejidades $r = 0.3$ estímulo chirp escalas 1-200. Se mantienen las observaciones presentadas en la figura 4.17, diferenciándose en que las cajas de los ratones adultos son más grandes, indicando mayor variabilidad de los resultados. Fuente: Elaboración Propia, 2021

4.3.3 Análisis Estadísticos

En este caso, el análisis estadístico se realiza para cada uno de los r , y dividiendo las tablas respecto a los grupos a estudiar. Comenzando por la prueba de normalidad, en las tablas 4.22, 4.23, 4.24 y 4.25 se presentan los resultados a estas, encontrando normalidad para todos los casos.

Tabla 4.22: Prueba de normalidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 1.

m	r	p-valor	Significativo <0.05	Normalidad
2.0	0.10	0.700032	No	Si
2.0	0.15	0.398895	No	Si
2.0	0.20	0.204980	No	Si
2.0	0.25	0.129083	No	Si
2.0	0.30	0.171697	No	Si

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.23: Prueba de normalidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 2.

m	r	p-valor	Significativo <0.05	Normalidad
2.0	0.10	0.291718	No	Si
2.0	0.15	0.298307	No	Si
2.0	0.20	0.539819	No	Si
2.0	0.25	0.836187	No	Si
2.0	0.30	0.879588	No	Si

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.24: Prueba de normalidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 3.

m	r	p-valor	Significativo <0.05	Normalidad
2.0	0.10	0.497211	No	Si
2.0	0.15	0.599700	No	Si
2.0	0.20	0.562419	No	Si
2.0	0.25	0.585488	No	Si
2.0	0.30	0.964975	No	Si

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.25: Prueba de normalidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 4.

m	r	p-valor	Significativo <0.05	Normalidad
2.0	0.10	0.320612	No	Si
2.0	0.15	0.144028	No	Si
2.0	0.20	0.140143	No	Si
2.0	0.25	0.242280	No	Si
2.0	0.30	0.349294	No	Si

Fuente: Elaboración Propia

Al igual que antes, se realiza un análisis de varianzas, de cara a elegir una variante de la prueba de t-student, obteniendo las tablas 4.26, 4.27, 4.28 y 4.29, donde no se encuentran varianzas distintas, y por lo tanto, no es necesario utilizar una variante del t-student.

Tabla 4.26: Prueba de varianzas ruido blanco escalas 1-200 para grupo 1.

Método	m	r	p-valor	Significativo <0.05	Varianzas Distintas
t-student	2.0	0.10	0.439393	No	No
t-student	2.0	0.15	0.181893	No	No
t-student	2.0	0.20	0.089582	No	No
t-student	2.0	0.25	0.067691	No	No
t-student	2.0	0.30	0.085747	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.27: Prueba de varianzas ruido blanco escalas 1-200 para grupo 2.

Método	m	r	p-valor	Significativo <0.05	Varianzas Distintas
t-student	2.0	0.10	0.183114	No	No
t-student	2.0	0.15	0.221325	No	No
t-student	2.0	0.20	0.271970	No	No
t-student	2.0	0.25	0.387478	No	No
t-student	2.0	0.30	0.694701	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.28: Prueba de varianzas ruido blanco escalas 1-200 para grupo 3.

Método	m	r	p-valor	Significativo <0.05	Varianzas Distintas
t-student	2.0	0.10	0.200484	No	No
t-student	2.0	0.15	0.207431	No	No
t-student	2.0	0.20	0.226955	No	No
t-student	2.0	0.25	0.273924	No	No
t-student	2.0	0.30	0.380262	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.29: Prueba de varianzas ruido blanco escalas 1-200 para grupo 3.

Método	m	r	p-valor	Significativo <0.05	Varianzas Distintas
t-student	2.0	0.10	0.195284	No	No
t-student	2.0	0.15	0.100043	No	No
t-student	2.0	0.20	0.061923	No	No
t-student	2.0	0.25	0.054575	No	No
t-student	2.0	0.30	0.084319	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Para la diferencia de grupos se realiza un análisis de heterogeneidad expuesto en las tablas 4.30, 4.31, 4.32 y 4.33, donde como era de esperarse de acuerdo a las curvas de entropía y complejidades obtenidas, se encuentran diferencias significativas para los ratones jóvenes a lo largo de todos los r , y en particular para el grupo 4 con un $r = 0.1$.

Tabla 4.30: Prueba de heterogeneidad ruido blanco escalas 1-200 para grupo 1.

Método	m	r	p-valor	Significativo <0.05	Distribuciones Distintas
t-student	2.0	0.10	0.013098	Si	Si
t-student	2.0	0.15	0.008276	Si	Si
t-student	2.0	0.20	0.005088	Si	Si
t-student	2.0	0.25	0.006002	Si	Si
t-student	2.0	0.30	0.006002	Si	Si

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.31: Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 1-200 para grupo 2.

Método	m	r	p-valor	Significativo <0.05	Distribuciones Distintas
t-student	2.0	0.10	0.487725	No	No
t-student	2.0	0.15	0.463222	No	No
t-student	2.0	0.20	0.438858	No	No
t-student	2.0	0.25	0.487725	No	No
t-student	2.0	0.30	0.344561	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.32: Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 1-200 para grupo 3.

Método	m	r	p-valor	Significativo <0.05	Distribuciones Distintas
t-student	2.0	0.10	0.465486	No	No
t-student	2.0	0.15	0.397484	No	No
t-student	2.0	0.20	0.332469	No	No
t-student	2.0	0.25	0.291639	No	No
t-student	2.0	0.30	0.170337	No	No

Fuente: Elaboración Propia

Tabla 4.33: Prueba de heterogeneidad estímulo natural escalas 1-200 para grupo 4.

Método	m	r	p-valor	Significativo <0.05	Distribuciones Distintas
t-student	2.0	0.10	0.045275	Si	Si
t-student	2.0	0.15	0.083060	No	No
t-student	2.0	0.20	0.092879	No	No
t-student	2.0	0.25	0.083060	No	No
t-student	2.0	0.30	0.051449	No	No

Fuente: Elaboración Propia

4.3.4 Plano Complejidad-Entropía

Siguiendo el patrón de los otros diseños, los planos de complejidad-entropía se obtienen al calcular la entropía como el mayor punto de la curva para los 4 grupos. Además, se genera para el caso de $r = 0.1$, puesto que obtuvo mejores resultados en el análisis estadístico. En este caso, la figura 4.19 presenta los resultados para los ratones jóvenes, mostrando que los ratones jóvenes enfermos quedan mayormente en el sector inferior izquierdo, mientras que los sanos tienden a situarse en el sector superior derecho, mientras que la figura 4.20 se muestran los resultados para los ratones adultos, donde no se visualiza una separación entre los grupos.

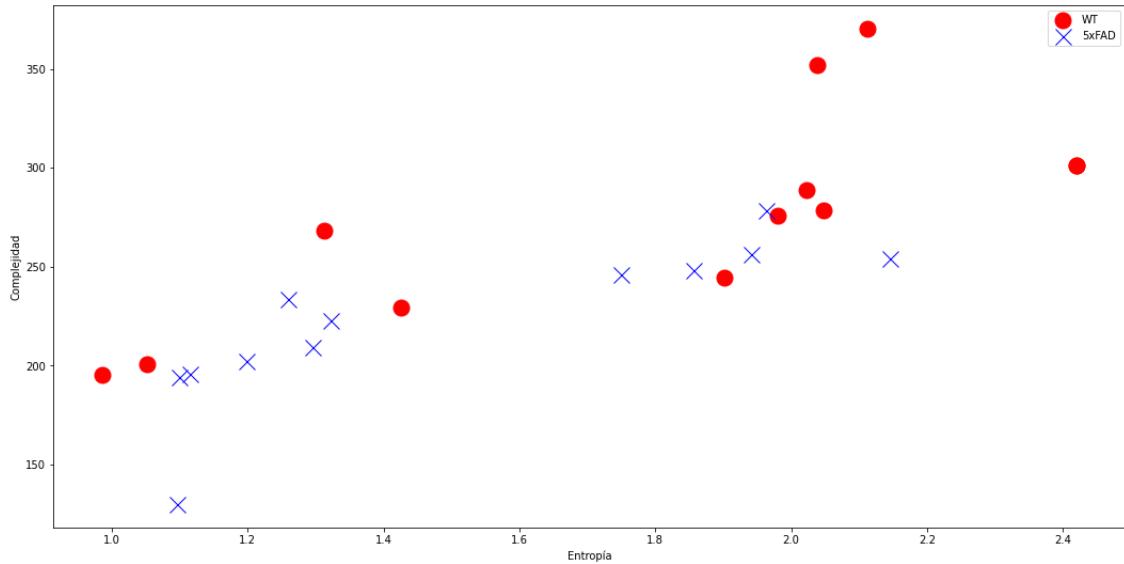


Figura 4.19: Plano complejidad-entropía para ratones jóvenes en ruido blanco utilizando $r = 0.1$. Los círculos representan los ratones sanos, mientras que las equis los enfermos. En este caso, se aprecia una tendencia a separar los grupos, ubicando los ratones sanos en la esquina superior derecha, y los enfermos en la esquina inferior izquierda. Fuente: Elaboración Propia, 2021

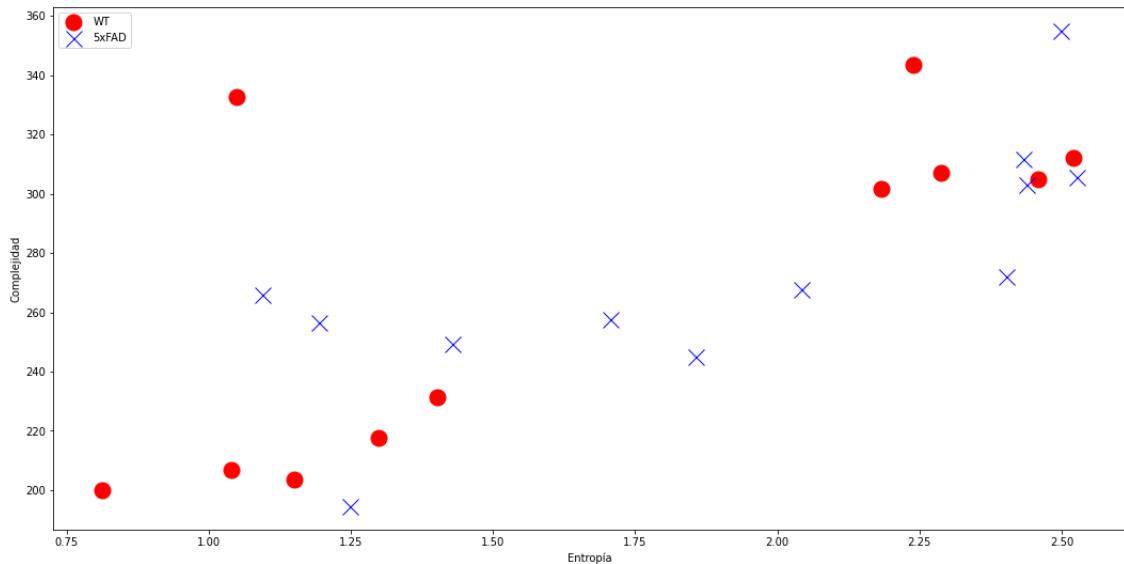


Figura 4.20: Plano complejidad-entropía para ratones adultos en ruido blanco utilizando $r = 0.1$. La leyenda se mantiene igual a la figura 4.19, aunque a diferencia de esta, los grupos no tienen a separarse, ubicándose por todo el plano. Fuente: Elaboración Propia, 2021

CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN

Los experimentos realizados sobre las señales de μ ERG comprendieron un desafío en cuanto a la caracterización de la misma. Al utilizar las escalas de la entropía multi-escala compuesta refinada (RCMSE), es ideal identificar aquellas escalas donde la frecuencia sea de interés de acuerdo a la señal estudiada. Los resultados obtenidos en el pre-procesamiento respecto a los análisis de frecuencias de las entradas se detecta que las señales mantienen presencia en frecuencias bajas, dando a entender que se debe enfocar en escalas más altas. Junto a esto, se propuso realizar un cálculo de coherencia entre las señales de entrada y sus respuestas, donde al utilizar el estímulo chirp se visualiza una clara correlación en las frecuencias bajas, marcando como límite superior entre los 8 Hz y los 18 Hz. Por lo tanto, con estos antecedentes fue posible realizar dos pruebas en el experimento chirp, una tomando toda la escala, y otra a partir de la escala 20. Para el estímulo natural se tienen imágenes de 2 dimensiones, en las cuales se transforman a una señal de intensidad de píxeles para intentar realizar el mismo proceso de coherencia que en el estímulo chirp, sin poder encontrar una clara relación, aunque al visualizar los resultados de su RCMSE se nota que la separación de los grupos comienza a ser mayor mientras más se avance en las escalas, por lo que al igual que con el estímulo chirp, se realizan dos pruebas utilizando un límite inferior para las escalas de 0 y 20. Para el límite superior, el análisis de frecuencia sugiere llegar hasta escalas bastante altas, puesto que el máximo obtenido en las frecuencias de las respuestas es de 1 Hz. Hay que considerar que este límite tiene un par de consideraciones, ya que por un lado la entropía muestral presenta un límite de largo de la señal de 10^D , donde D es la dimensión utilizada, usualmente un valor de 2, indicando que la cantidad máxima de puntos es de 100. Esto genera un problema particularmente en las señales de estímulo chirp y natural, ya que al ser pruebas de 35 y 11 segundos aproximadamente, no tienen la suficiente cantidad de puntos para evitar problemas con el método de entropía muestral, motivo por el cuál se utiliza la entropía difusa, decisión que logra respaldarse en los resultados obtenidos para ambos estímulos. En particular, la entropía difusa permite avanzar a escalas bastante altas, pero hay que considerar que al tener menos puntos, la señal que se analiza ya no representa la original, por lo que hay que tener criterio para detenerse. En cuanto al ruido blanco, la cantidad de puntos que mantienen las señales es superior a los otros 2 experimentos, puesto que el estímulo dura 20 minutos. Por este motivo es posible utilizar la entropía muestral, no optando por la difusa debido a que el hardware utilizado no permitió realizarlo por el gran procesamiento de cómputo que necesita. Teniendo en cuenta esto, el estímulo natural se analizó hasta la escala 100, lugar donde comienza a generarse mayor ruido y variación de entropía, mientras que este límite en el estímulo chirp llega hasta la escala 140, donde se nota al igual que en el anterior que comienza a producirse mayor varianza entre

las entropías. Finalmente, el ruido blanco se analizó hasta la escala 200, donde aunque se podría haber seguido aumentando, la frecuencia representada en esa escala corresponde con el límite inferior que se observa al visualizar las frecuencias de las respuestas.

En cuanto a los resultados obtenidos en las curvas de entropía, respecto al estímulo chirp no se observan diferencias entre las comparaciones, es más, los ratones jóvenes prácticamente mantienen la misma entropía, cruzándose en varias secciones. En cuanto a los ratones adultas, si se nota una diferencia entre ellas, donde los ratones sanas se mantienen sobre las enfermas como es lo que se espera de la teoría. Aún así, al calcular la complejidad tanto para toda la escala y a partir de la 20 en adelante, no se encuentran diferencias significativas que indiquen que las comparaciones son distintas para un nivel de confianza del 95%. Por otro lado, se visualiza una clara separación entre ratones de distinta edad, que comienza a ser menos evidente a medida que avanzan las escalas, entendiendo que la edad afecta de igual manera en la entropía de los ratones. En cuanto al estímulo natural, se visualiza una mayor separación de los grupos de distinto estado a partir de la escala 10 en adelante, es decir, en frecuencias más altas. Además, se visualiza que las comparaciones de distintas edades pero que comparten estado mantienen la misma entropía. En cuanto al análisis estadístico, no se encuentran diferencias significativas entre los grupos tomando todas las escalas, pero al tomar desde la escala 20 en adelante, si se presentan diferencias entre los sujetos sanos con un 95% de confianza, no así con los adultos, cuyo p-valor se aproxima a indicar que existen diferencias, pero no se considera significativo. Para el caso del ruido blanco, debido a que se utiliza entropía muestral, se realizan cálculos para distintos r , debido a que los cambios de este producen que las curvas cambien. En este sentido, las curvas de entropía muestran una mayor separación entre ratones jóvenes que en los experimentos anteriores a lo largo de las 200 escalas y los distintos r probados, mientras que para los ratones adultas se comienzan a separar a escalas mayores, cruzando sus entropías en un momento. Además, al aumentar el r , se aprecia que la separación entre los ratones jóvenes es menor, pero aumenta la separación con las adultas, lo que demuestra que menor valor de r entrega mejores resultados. Como era de esperar, el análisis estadístico de las complejidades de los ratones jóvenes indica que existe separación para todos los valores de r , no así para los ratones adultos. El hecho de que en los 3 experimentos se produzcan cruces en las curvas de entropía en las primeras escalas, y que se comporte mejor en cuanto a la separación esperada a escalas más altas indica que el análisis de frecuencia obtenido acerca de buscar a mayores Hz estaba en lo correcto.

En cuanto al plano de complejidad-entropía, se nota que al utilizar la RCMSE la entropía y complejidad son prácticamente lo mismo debido a la relación que se produce entre los cálculos de complejidad a partir de la curva de entropía, por lo que el plano se visualiza como una línea y no se encuentran los resultados esperados. Para esto, se propuso tomar como entropía el

punto donde es mayor para los 4 grupos, y la complejidad como el área bajo la curva de las escalas estudiadas, permitiendo visualizar un plano más esperado a los revisados en la literatura. En este sentido, para los 3 experimentos se visualizan planos como se esperaría, es decir con los sujetos enfermos agrupándose en la esquina inferior izquierda del plano, al presentar menor entropía que los sanos, que se ubican en mayor medida hacia la esquina superior derecha. Aunque esta herramienta logra mostrar esta separación, no es tan intuitiva como al utilizar el cálculo normal de complejidad a través del desequilibrio, por lo que genera la pregunta sobre como se hubiese comportado si en vez de utilizar el cálculo de complejidad a través del área bajo la curva, se hubiera utilizado el método del desequilibrio.

Al revisar los 3 experimentos en su conjunto, se nota que para señales artificiales como el chirp, los ratones de distinta edad se comportan como se espera según la literatura, es decir, las adultas presentan menor entropía y complejidad que las jóvenes, resultando un mejor separador entre edades, al contrario que para el estímulo natural y ruido blanco, que presentan mayor separación entre sanos y enfermos de la misma edad, siendo el ruido blanco el que presenta mayor efectividad. Por lo tanto, queda claro que el tipo de estímulo afecta los resultados obtenidos, por lo que es considerable preguntarse que sucede al analizar los demás estímulos, o analizar la señal de entrada por completo sin separarla en las porciones de cada estímulo, permitiendo visualizar escalas aún mayores, y no tener problemas con el límite superior de la escala, aunque hay que tener presente que mientras mayor sea la señal de entrada, mayor es el tiempo de cómputo que se requiere para su análisis, por lo que se puede proponer un cálculo paralelo de cada escala, puesto que son independientes entre ellas.

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES

El objetivo general de este estudio era analizar las diferencias de complejidades entre señales de μ ERGs provenientes de ratones con y sin la enfermedad del Alzheimer, partiendo por analizar las señales de entrada, notando que era necesario un pre-procesamiento debido al ruido generado por los instrumentos de medición, lo que afecta directamente en las frecuencias de las señales, y por lo tanto, podrían afectar los resultados de las entropías obtenidas. Este proceso además permitió entender de mejor manera que frecuencias, y por lo tanto, que escalas se debían tener presentes en la entropía multi-escala compuesta refinada (RCMSE), entregando respaldo para el posterior cálculo de la complejidad.

Las curvas de entropía se lograron calcular correctamente, aunque se tuvo que mantener precaución en cuanto al método de entropía utilizado. En un principio, se esperaba utilizar la entropía muestral en los 3 experimentos, pero por la longitud de las señales estudiadas no permitió que se pudiese utilizar de forma correcta debido al límite de 100 puntos que se indica en la literatura y en los fundamentos teóricos, por lo que se cambió a la entropía difusa, obteniendo los resultados mostrados.

Se calcula exitosamente la complejidad a partir de las curvas de entropía, llegando a obtener diferencias significativas para 2 de los 3 experimentos entre los grupos de ratones jóvenes, indicando que aquellas enfermas tienen menor complejidad que las sanas, y diferenciándolas correctamente unas de las otras. En el caso de las adultas, no se logra obtener estos mismos resultados, observándose diferencias pero no las suficientes. Estos resultados además se vieron afectados por la poca cantidad de ratones analizados, y se esperaría que para una mayor población se logre encontrar mayor diferencia.

Se logran generar los planos de complejidad-entropía, sin embargo el método de hacerlos a través de la RCMSE no es el mejor, puesto que genera dependencia entre los cálculos de entropía y complejidad. De igual manera permiten visualizar un comportamiento esperado de acuerdo con lo revisado en la literatura, separando los ratones de acuerdo a sus estados. Esta herramienta por si sola puede utilizarse para clasificar, pero debido a los problemas encontrados y a la poca cantidad de ratones, no presenta tanta importancia como el análisis estadístico directo sobre las complejidades.

Finalmente, se logra cumplir el objetivo general sobre realizar un análisis de las complejidades de los ratones a través de los métodos propuestos, obteniendo diferencias significativas en algunos de los casos, para los cuales la complejidad de los sujetos sanos es mayor que los enfermos, por lo tanto, se acepta la hipótesis del estudio, que indica que la complejidad de los ratones que representan el modelo animal del Alzheimer es menor que aquellas de control.

Ya que las señales originales presentan más estímulos que no se estudiaron, se genera la posibilidad de analizarlos con las mismas herramientas, incluso tomando la señal completa, comparando con los resultados acá obtenidos. Además, buscar mejor las escalas donde se calcula la complejidad, teniendo respaldo biológico respecto a las frecuencias en que responden las neuronas del ojo. Así mismo, en cuanto al plano complejidad-entropía, es posible analizarlo utilizando el cálculo de complejidad a través del desequilibrio, permitiendo obtener mejores resultados que los expuestos.

GLOSARIO

Tabla 6.1: Glosario

Término	Significado
CMSE	Entropía Multi-Escala Compuesta
ERG	Eletroretinograma
EEG	Electroencefalograma
Hz	Hertz
MSE	Entropía Multi-Escala
RCMSE	Entropía Multi-Escala Compuesta Refinada (Refined Composite Multi-Escale Entropy)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aboy, M., Hornero, R., Abásolo, D., & Álvarez, D. (2006). Interpretation of the lempel-ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 53(11), 2282–2288.
- Alcívar, R. (2019). Estudio de la complejidad estadística de modelos y fenómenos de la hemodinámica cerebral a través del plano complejidad-entropía.
- Alzheimer's Association (2019). 2019 alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 321–387.
- Angsuwanarakul, T., O'Reilly, J., Ounjai, K., Kaewkamnerpong, B., & Iramina, K. (2020). Multiscale entropy as a new feature for eeg and fnirs analysis. *Entropy*, 22(2), 189.
- Araya, J. (2019). Función de la retina en un modelo animal de la enfermedad de alzheimer.
- Barker, W. W., Luis, C. A., Kashuba, A., Luis, M., Harwood, D. G., Loewenstein, D., Waters, C., Jimison, P., Shepherd, E., Sevush, S., et al. (2002). Relative frequencies of alzheimer disease, lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the state of florida brain bank. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 16(4), 203–212.
- Barr, R. C., & Bronzino, J. D. (2000). Basic electrophysiology. *The biomedical engineering handbook*, 2.
- Brown, M. B., & Forsythe, A. B. (1974). The small sample behavior of some statistics which test the equality of several means. *Technometrics*, 16(1), 129–132.
- Cantrell, C. D. (2000). *Modern mathematical methods for physicists and engineers*. Cambridge University Press.
- Chen, W., Zhuang, J., Yu, W., & Wang, Z. (2009). Measuring complexity using fuzzyen, apen, and sampen. *Medical engineering & physics*, 31(1), 61–68.
- CNN (2018). Día internacional del alzheimer: La tercera causa de muerte en chile. https://www.cnnchile.com/lodijeronencnn/dia-internacional-del-alzheimer-la-tercera-causa-de-muerte-en-chile_20180920/.
- De Luca, A., & Termini, S. (1972). A definition of a nonprobabilistic entropy in the setting of fuzzy sets theory. *Information and control*, 20(4), 301–312.
- Delgado-Bonal, A., & Marshak, A. (2019). Approximate entropy and sample entropy: A comprehensive tutorial. *Entropy*, 21(6), 541.
- Derrick, B., Ruck, A., Toher, D., White, P., et al. (2018). Tests for equality of variances between two samples which contain both paired observations and independent observations. *Journal of Applied Quantitative Methods*, 13(2), 36–47.
- Eimon, P. M., Ghannad-Rezaie, M., De Rienzo, G., Allalou, A., Wu, Y., Gao, M., Roy, A., Skolnick, J., & Yanik, M. F. (2018). Brain activity patterns in high-throughput electrophysiology screen predict both drug efficacies and side effects. *Nature communications*, 9(1), 1–14.
- Fargas, R., N Sanchez, & Barreiro, S. (2018). ¿qué es la enfermedad de alzheimer? <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/alzheimer/definicion>.
- Grassberger, P. (1988). Finite sample corrections to entropy and dimension estimates. *Physics Letters A*, 128(6-7), 369–373.
- Hager, B., Yang, A. C., Brady, R., Meda, S., Clementz, B., Pearson, G. D., Sweeney, J. A., Tamminga, C., & Keshavan, M. (2017). Neural complexity as a potential translational biomarker for psychosis. *Journal of affective disorders*, 216, 89–99.

- Harris, C. R., Millman, K. J., van der Walt, S. J., Gommers, R., Virtanen, P., Cournapeau, D., Wieser, E., Taylor, J., Berg, S., Smith, N. J., Kern, R., Picus, M., Hoyer, S., van Kerkwijk, M. H., Brett, M., Haldane, A., del Río, J. F., Wiebe, M., Peterson, P., Gérard-Marchant, P., Sheppard, K., Reddy, T., Weckesser, W., Abbasi, H., Gohlke, C., & Oliphant, T. E. (2020). Array programming with NumPy. *Nature*, 585(7825), 357–362.
URL <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2>
- Harris, F. J. (1978). On the use of windows for harmonic analysis with the discrete fourier transform. *Proceedings of the IEEE*, 66(1), 51–83.
- Hsu, C. F., Chao, H.-H., Yang, A. C., Yeh, C.-W., Hsu, L., & Chi, S. (2020). Discrimination of severity of alzheimer's disease with multiscale entropy analysis of eeg dynamics. *Applied Sciences*, 10(4), 1244.
- Hunter, J. D. (2007). Matplotlib: A 2d graphics environment. *Computing in science & engineering*, 9(03), 90–95.
- Jahromi, M. G., Parsaei, H., Zamani, A., & Stashuk, D. W. (2018). Cross comparison of motor unit potential features used in emg signal decomposition. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 26(5), 1017–1025.
- Krishna, V. R., Alexander, K. R., & Peachey, N. S. (2002). Temporal properties of the mouse cone electroretinogram. *Journal of neurophysiology*, 87(1), 42–48.
- Levene, H., et al. (1960). Contributions to probability and statistics. *Essays in honor of Harold Hotelling*, (pp. 278–292).
- Makowski, D., Pham, T., Lau, Z. J., Brammer, J. C., Lespinasse, F., Pham, H., Schölzel, C., & Chen, S. H. A. (2021). NeuroKit2: A python toolbox for neurophysiological signal processing. *Behavior Research Methods*, 53(4), 1689–1696.
URL <https://doi.org/10.3758%2Fs13428-020-01516-y>
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The annals of mathematical statistics*, (pp. 50–60).
- Maturana-Candelas, A., Gómez, C., Poza, J., Pinto, N., & Hornero, R. (2019). Eeg characterization of the alzheimer's disease continuum by means of multiscale entropies. *Entropy*, 21(6), 544.
- Ning, A., Cui, J., To, E., Ashe, K. H., & Matsubara, J. (2008). Amyloid- β deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of alzheimer disease. *Investigative ophthalmology & visual science*, 49(11), 5136–5143.
- PLUM, F. (1972). Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. *Archives of Neurology*, 26(6), 556–556.
- Restrepo, J. F. (2016). Técnicas basadas en medidas de complejidad para el análisis de señales biomédicas. <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/handle/11185/948>.
- Richman, J. S., & Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*.
- Ruiz-Gómez, S. J., Gómez, C., Poza, J., Gutiérrez-Tobal, G. C., Tola-Arribas, M. A., Cano, M., & Hornero, R. (2018). Automated multiclass classification of spontaneous eeg activity in alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Entropy*, 20(1), 35.
- Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3/4), 591–611.
- Singh, V., Veer, K., Sharma, R., & Kumar, S. (2016). Comparative study of fir and iir filters for the removal of 50 hz noise from eeg signal. *International Journal of Biomedical Engineering and Technology*, 22(3), 250–257.

- Student (1908). The probable error of a mean. *Biometrika*, (pp. 1–25).
- Tait, L., Tamagnini, F., Stothart, G., Barvas, E., Monaldini, C., Frusciante, R., Volpini, M., Guttmann, S., Coulthard, E., Brown, J. T., et al. (2020). Eeg microstate complexity for aiding early diagnosis of alzheimer's disease. *Scientific reports*, 10(1), 1–10.
- Trick, G. L., Barris, M. C., & Bickler-Bluth, M. (1989). Abnormal pattern electroretinograms in patients with senile dementia of the alzheimer type. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 26(2), 226–231.
- Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T. E., Haberland, M., Reddy, T., Cournapeau, D., Burovski, E., Peterson, P., Weckesser, W., Bright, J., van der Walt, S. J., Brett, M., Wilson, J., Millman, K. J., Mayorov, N., Nelson, A. R. J., Jones, E., Kern, R., Larson, E., Carey, C. J., Polat, İ., Feng, Y., Moore, E. W., VanderPlas, J., Laxalde, D., Perktold, J., Cimrman, R., Henriksen, I., Quintero, E. A., Harris, C. R., Archibald, A. M., Ribeiro, A. H., Pedregosa, F., van Mulbregt, P., & SciPy 1.0 Contributors (2020). SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*, 17, 261–272.
- Wang, D. J., Jann, K., Fan, C., Qiao, Y., Zang, Y.-F., Lu, H., & Yang, Y. (2018). Neurophysiological basis of multi-scale entropy of brain complexity and its relationship with functional connectivity. *Frontiers in neuroscience*, 12, 352.
- Webster, J. G. (2009). *Medical instrumentation: application and design*. John Wiley & Sons.
- Welch, P. (1967). The use of fast fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics*, 15(2), 70–73.
- Wilson, R. S., Segawa, E., Boyle, P. A., Anagnos, S. E., Hizel, L. P., & Bennett, D. A. (2012). The natural history of cognitive decline in alzheimer's disease. *Psychology and aging*, 27(4), 1008.
- Wu, S.-D., Wu, C.-W., Lin, S.-G., Lee, K.-Y., & Peng, C.-K. (2014). Analysis of complex time series using refined composite multiscale entropy. *Physics Letters A*, 378(20), 1369–1374.
- Wu, S.-D., Wu, C.-W., Lin, S.-G., Wang, C.-C., & Lee, K.-Y. (2013). Time series analysis using composite multiscale entropy. *Entropy*, 15(3), 1069–1084.
- Xiong, Q., Zhang, X., Wang, W.-F., & Gu, Y. (2020). A parallel algorithm framework for feature extraction of eeg signals on mpi. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2020.
- Zadeh, L. A. (1996). Fuzzy sets. In *Fuzzy sets, fuzzy logic, and fuzzy systems: selected papers by Lotfi A Zadeh*, (pp. 394–432). World Scientific.
- Zhao, L., & He, Y. (2013). Power spectrum estimation of the welch method based on imagery eeg. In *Applied Mechanics and Materials*, vol. 278, (pp. 1260–1264). Trans Tech Publ.
- Zhidkov, R. (2020). Why python is essential for data analysis. <https://www.rtinsights.com/why-python-is-essential-for-data-analysis/>.

ANEXO A. COMPLEJIDADES ESTÍMULO CHIRP

Tabla A.1: Complejidades estímulo chirp escala 1-100.

m	r	Edad	Estado	Complejidad
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	68.185662
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	83.278830
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	61.812518
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	71.016254
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	64.212921
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	73.359009
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	89.458432
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	82.813310
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	73.482781
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	71.629612
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	71.011448
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	75.164183
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	74.222174
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	81.005076
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	75.411552
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	69.182974
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	67.943576
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	83.739098
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	77.021015
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	76.277569
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	67.076122
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	66.442676
2.0	0.2	Adultos	Sanos	52.435237
2.0	0.2	Adultos	Sanos	70.752071
2.0	0.2	Adultos	Sanos	59.676124
2.0	0.2	Adultos	Sanos	73.367663
2.0	0.2	Adultos	Sanos	77.329671
2.0	0.2	Adultos	Sanos	74.714427
2.0	0.2	Adultos	Sanos	65.050075
2.0	0.2	Adultos	Sanos	76.270365
2.0	0.2	Adultos	Sanos	77.610427
2.0	0.2	Adultos	Sanos	67.716424
2.0	0.2	Adultos	Sanos	69.676637
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	72.4904100
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	66.586855
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	63.358526
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	64.345502
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	58.200998
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	78.468352
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	65.802906
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	72.069734
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	72.807626
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	56.411548
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	53.866445
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	69.977844

Fuente: Elaboración Propia

Tabla A.2: Complejidades estímulo chirp escala 20-1100.

m	r	Edad	Estado	Complejidad
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	58.609603
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	71.078307
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	53.560603
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	59.334308
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	54.659632
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	60.543603
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	74.178507
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	71.193791
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	61.776074
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	60.896015
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	60.116746
2.0	0.2	Jóvenes	Sanos	64.877212
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	63.522845
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	66.117810
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	64.372541
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	58.832911
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	57.789147
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	71.969720
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	66.420583
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	64.885162
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	56.919050
2.0	0.2	Jóvenes	Enfermos	55.712990
2.0	0.2	Adultos	Sanos	45.813751
2.0	0.2	Adultos	Sanos	59.532479
2.0	0.2	Adultos	Sanos	51.915627
2.0	0.2	Adultos	Sanos	60.053474
2.0	0.2	Adultos	Sanos	63.294594
2.0	0.2	Adultos	Sanos	62.532821
2.0	0.2	Adultos	Sanos	56.296705
2.0	0.2	Adultos	Sanos	66.463820
2.0	0.2	Adultos	Sanos	64.500621
2.0	0.2	Adultos	Sanos	59.541429
2.0	0.2	Adultos	Sanos	60.613003
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	62.773500
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	56.997004
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	53.361470
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	54.686392
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	50.334180
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	66.324128
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	53.622524
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	57.673880
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	61.939764
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	49.064130
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	43.048125
2.0	0.2	Adultos	Enfermos	61.583782

Fuente: Elaboración Propia

ANEXO B. COMPLEJIDADES ESTÍMULO NATURAL

Tabla B.1: Complejidades estímulo natural escala 1-100

m	r	Escala	Edad	Estado	Complejidad
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	101.093777
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	86.706425
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	96.765747
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	92.399980
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	95.300907
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	83.104919
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	105.302578
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	98.646984
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	82.897283
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	90.180491
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	87.711168
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Sanos	102.696923
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	70.218737
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	82.009793
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	84.915197
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	92.465698
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	84.656516
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	89.748326
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	112.037975
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	84.469571
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	91.497479
2.0	0.2	1-100	Jovenes	Enfermos	80.834639
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	82.960547
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	93.778384
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	71.596931
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	85.966047
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	80.075014
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	100.545696
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	75.417836
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	57.281823
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	84.021319
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	113.237361
2.0	0.2	1-100	Adultos	Sanos	98.147022
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	97.249412
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	94.228071
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	85.956428
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	70.861221
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	57.267206
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	86.890118
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	76.856381
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	101.124453
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	93.930109
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	56.388262
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	59.291050
2.0	0.2	1-100	Adultos	Enfermos	82.979553

Fuente: Elaboración Propia

Tabla B.2: Complejidades estímulo natural escala 20-100

m	r	Escala	Edad	Estado	Complejidad
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	87.540076
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	74.094264
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	84.664121
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	81.966442
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	85.228949
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	72.885970
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	90.487522
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	85.183157
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	72.318819
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	78.783632
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	75.306318
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Sanos	87.445394
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	57.733406
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	72.941004
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	72.939737
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	80.255564
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	72.648704
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	78.043200
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	94.312824
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	72.628883
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	80.697093
2.0	0.2	20-100	Jovenes	Enfermos	71.309753
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	72.711858
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	80.421629
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	63.724510
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	73.118147
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	69.323585
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	84.849690
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	66.802038
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	48.655319
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	71.227308
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	100.875113
2.0	0.2	20-100	Adultos	Sanos	86.719692
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	84.316039
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	81.556066
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	75.699631
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	62.912368
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	50.236535
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	72.351337
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	67.829188
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	86.758178
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	78.938130
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	49.731915
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	48.543656
2.0	0.2	20-100	Adultos	Enfermos	70.757890

Fuente: Elaboración Propia

ANEXO C. COMPLEJIDADES RUIDO BLANCO

Tabla C.1: Complejidades ruido blanco $r = 0.1$.

m	r	Escala	Edad	Estado	Complejidad
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	275.713449
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	370.131829
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	351.923654
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	301.129327
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	301.129327
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	244.725060
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	278.413973
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	201.000685
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	268.374368
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	195.646749
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	288.7100079
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Sanos	229.439023
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	254.380495
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	278.678906
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	223.147700
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	195.949045
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	246.183328
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	256.520721
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	248.134150
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	209.316303
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	233.631384
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	194.221534
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	130.043748
2.0	0.1	1-200	Jóvenes	Enfermos	202.1910086
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	203.615786
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	231.473347
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	206.952790
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	306.953511
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	312.1100820
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	301.667598
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	199.931391
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	217.669934
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	304.723187
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	332.497534
2.0	0.1	1-200	Adultos	Sanos	343.336349
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	354.902565
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	311.597494
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	265.872104
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	245.203881
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	256.500202
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	267.620108
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	303.096088
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	305.755267
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	249.450867
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	194.547289
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	272.209611
2.0	0.1	1-200	Adultos	Enfermos	257.546875

Fuente: Elaboración Propia

Tabla C.2: Complejidades ruido blanco $r = 0.15$.

m	r	Escala	Edad	Estado	Complejidad
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	214.574188
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	293.479295
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	278.582285
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	242.383810
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	242.383810
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	194.728207
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	223.259728
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	173.092816
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	207.615694
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	165.921851
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	225.460543
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Sanos	184.8410063
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	193.415779
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	217.076114
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	186.683720
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	162.416493
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	202.849135
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	202.908319
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	196.411263
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	173.837487
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	184.953113
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	163.102834
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	121.771987
2.0	0.15	1-200	Jóvenes	Enfermos	166.020957
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	163.017923
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	184.431188
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	168.268352
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	242.416007
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	243.150735
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	239.252728
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	164.065371
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	165.568997
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	238.445161
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	262.582851
2.0	0.15	1-200	Adultos	Sanos	268.112507
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	279.945422
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	245.357398
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	212.577162
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	199.471185
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	199.1008322
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	208.542821
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	241.310473
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	238.582150
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	196.521282
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	150.723883
2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	206.954703

2.0	0.15	1-200	Adultos	Enfermos	204.459417
-----	------	-------	---------	----------	------------

Fuente: Elaboración Propia

Tabla C.3: Complejidades ruido blanco $r = 0.2$.

m	r	Escala	Edad	Estado	Complejidad
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	172.239287
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	241.3536100
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	229.434976
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	204.089041
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	204.089041
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	163.783497
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	186.824110
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	149.347337
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	170.706378
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	144.412872
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	186.524458
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Sanos	155.627152
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	155.430155
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	177.859650
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	161.846727
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	138.095833
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	172.947692
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	169.644341
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	163.472131
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	148.458438
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	152.266270
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	1100.057927
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	113.668048
2.0	0.2	1-200	Jóvenes	Enfermos	139.302527
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	137.342879
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	154.7923100
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	143.7691005
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	200.956877
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	197.704283
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	198.912316
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	1100.742783
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	134.961570
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	194.735208
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	216.858651
2.0	0.2	1-200	Adultos	Sanos	217.451214
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	229.436124
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	201.762731
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	178.576263
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	169.647701
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	159.907017
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	171.838271
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	201.295076
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	194.111526
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	163.009058
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	122.621914

2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	164.356041
2.0	0.2	1-200	Adultos	Enfermos	170.464905

Fuente: Elaboración Propia

Tabla C.4: Complejidades ruido blanco $r = 0.25$.

m	r	Escala	Edad	Estado	Complejidad
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	1100.602384
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	202.872475
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	193.334380
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	176.252530
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	176.252530
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	142.621767
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	160.802756
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	131.635055
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	145.769917
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	130.254722
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	159.870093
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Sanos	135.778106
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	128.802093
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	150.260391
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	144.121289
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	121.718880
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	151.643774
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	147.233815
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	141.184960
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	130.414788
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	128.536475
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	124.612282
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	104.178314
2.0	0.25	1-200	Jóvenes	Enfermos	121.205897
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	120.177151
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	134.526255
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	127.802094
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	171.397341
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	164.424763
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	169.503778
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	124.941701
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	114.472536
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	162.450566
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	183.9651000
2.0	0.25	1-200	Adultos	Sanos	180.381777
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	192.333086
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	169.5045100
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	154.291554
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	148.5100710
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	130.207137
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	147.142087
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	172.322496
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	161.621850
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	138.487229

2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	103.768922
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	133.531913
2.0	0.25	1-200	Adultos	Enfermos	145.521670

Fuente: Elaboración Propia

Tabla C.5: Complejidades ruido blanco $r = 0.3$.

m	r	Escala	Edad	Estado	Complejidad
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	116.685287
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	173.078790
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	165.267510
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	154.359532
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	154.359532
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	126.964318
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	141.606272
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	119.110968
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	127.462175
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	119.413897
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	1100.114354
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Sanos	121.451125
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	108.729611
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	129.551445
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	130.384230
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	109.863669
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	135.680904
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	130.970638
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	125.564979
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	116.576896
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	109.578889
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	113.6941005
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	96.813891
2.0	0.3	1-200	Jóvenes	Enfermos	108.791897
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	108.268586
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	119.795257
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	115.600675
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	148.608146
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	138.514955
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	146.363154
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	113.780862
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	99.587370
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	137.143704
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	158.768664
2.0	0.3	1-200	Adultos	Sanos	151.924275
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	163.658511
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	144.186169
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	135.705665
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	132.438919
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	107.185681
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	129.417376
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	149.500679
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	136.529583

2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	118.450413
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	90.867045
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	110.033782
2.0	0.3	1-200	Adultos	Enfermos	125.747114

Fuente: Elaboración Propia

APÉNDICE A. RESOLUCIÓN COMITÉ DE ÉTICA USACH



COMITÉ DE
ÉTICA INSTITUCIONAL
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE

Santiago, 05 de julio de 2018
Informe Ético N° 457/

Dr. Max Chacón
Alumno Joaquín Araya Arriagada
Facultad de Ingeniería
Universidad de Santiago de Chile
Presente



Estimados;

Junto con saludar, se hace llegar a usted el presente informe emitido por el Comité de Ética Institucional:

TÍTULO DEL PROYECTO	: "Evaluación de la electrofisiología de las células ganglionares de la retina, en el transcurso de la enfermedad de Alzheimer."
TIPO DE PROYECTO	: Tesis Doctoral en Neurociencias
INVESTIGADOR RESPONSABLE	: Dr. Max Chacón
ALUMNO REPOSABLE	: Joaquín Araya Arriagada
FACULTAD	: Ingeniería
LABORATORIO	: Laboratorio de Ingeniería Informática aplicada a la Biología y Medicina.
CORREO ELECTRÓNICO	: max.chacon@usach.cl

II. DOCUMENTOS TENIDOS A LA VISTA PARA LA EMISIÓN DE ESTE INFORME:

- Protocolo de manejo y uso de animales de experimentación
- Carta de compromiso

III. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DEL PROYECTO

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más común entre la población. La etiología más plausible, es la agregación del péptido b-amiloide (β A) en distintas estructuras cerebrales. Se ha descrito que este péptido también se acumula a nivel de la retina, generando cambios estructurales y funcionales, los que han sido descritos en pacientes como en modelos de animales de la EA. Esta investigación tiene como fin evaluar si la acumulación del péptido β A, hallado en la retina de un animal modelo de la enfermedad de Alzheimer, se correlaciona con la alteración de la función electrofisiológica de las células ganglionares de la retina (CGRs), las encargadas de formar el nervio óptico. Para responder esta interrogante se estudiará la función de las CGRs desde distintos trozos de retina, extraídos desde un modelo animal de la EA, a través de la técnica matriz de multielectrodos. La finalidad del estudio es el diseño de una herramienta diagnóstica de la EA, en base a las mediciones de las señales eléctricas obtenidas desde la retina de animales modelos de EA.

Página 1 de 2

Universidad de Santiago de Chile | Vicerrectoría de Investigación, Desarrollo e Innovación
Avenida Libertador Bernardo O'Higgins 2229 | Santiago | Chile
Segundo piso | oficina n° 2 | Teléfono: +56 2 27180293 - 294
www.cei.usach.cl | www.vridei.usach.cl

APÉNDICE B. RESOLUCIÓN COMITÉ DE ÉTICA USACH



COMITÉ DE
ÉTICA INSTITUCIONAL
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE

Santiago, 05 de julio de 2018
Informe Ético N° 457/

IV. ANÁLISIS BIOÉTICO

Los documentos presentados, se analizaron por el Área de Coordinación de Ciencias Biológicas de Animales de Experimentación de nuestro Comité, no presentándose observaciones que impidan el desarrollo del Proyecto.

Para este propósito se utilizarán un total de **40 ratones**, transgénicos 5xFAD (Alzheimer), ratón control B6SJL, obtenidos desde la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Al tratarse de un proyecto multicéntrico, entre la Universidad de Santiago, Universidad de Chile y Universidad de Valparaíso; donde el proceso de mantención final de los animales es el Bioterio de la U. de Valparaíso, se solicita que el proyecto sea evaluado por el Comité Ético correspondiente a esa casa de estudio.

En cuanto al procedimiento realizado por el Sr. Araya, y que compete a esta Universidad, este cumple con los requisitos de manejo y transporte de los animales.

V. CONCLUSIONES

En conclusión, el Comité de Ética Institucional, ha recibido y analizado el Proyecto titulado: **“Evaluación de la electrofisiología de las células ganglionares de la retina, en el transcurso de la enfermedad de Alzheimer.”**, considerando los principios de las tres R (Russell y Burch, 1959), la Ley 20.380 Sobre protección de Animales, en su Título IV, De los experimentos en animales vivos, Artículos 6º, 7º, 8º, 9º y 10º y del análisis realizado por este Comité , mediante la presente se informa al Dr. Max Chacón y al Sr. Joaquín Araya que su proyecto se encuentra **APROBADO por un período de dos años (2018-2019)**.

Le saluda atentamente,

MV Carolina Marchant C.

Coordinador Área de Ciencias de
Animales de Experimentación
Comité de Ética Institucional



Felipe Leal R.

Coordinador Área Bioseguridad
Comité de Ética Institucional



Ing. Andrea Herrera

Integrante Área de Ciencias de Animales de
Experimentación CEI

Distribución:

- 1.- Dr. Max Chacón- Fac. Ingeniería
- 2.- Archivo Comité de ética

Página 2 de 2

Universidad de Santiago de Chile | Vicerrectoría de Investigación, Desarrollo e Innovación
Avenida Libertador Bernardo O'Higgins 2229 | Santiago | Chile
Segundo piso | oficina n° 2 | Teléfono: +56 2 27180293 - 294
www.cei.usach.cl | www.vridei.usach.cl