



Caracterización de Alzheimer temprano en poblaciones con riesgo genético mediante electroencefalografía

Francisco Javier García Pretelt

Tesis de maestría presentada para optar al título de Magíster en Ingeniería

Asesor

John Fredy Ochoa Gómez, Doctor (PhD) en Ingeniería Electrónica

Universidad de Antioquia
Facultad de Ingeniería
Maestría en Ingeniería
Medellín, Antioquia, Colombia
2022

Referencia

Estilo IEEE (2020)

- [1] F. García Pretelt, “Caracterización de Alzheimer temprano en poblaciones con riesgo genético mediante electroencefalografía”, Tesis de maestría, Maestría en Ingeniería, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia, 2022.



Maestría en Ingeniería, Cohorte XXIX.

Grupo de Investigación Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC).

Grupo de Neuropsicología y Conducta (GRUNECO)



Centro de Documentación Ingeniería (CENDOI)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: Nombres y Apellidos.

Decano/Director: Nombres y Apellidos.

Jefe departamento: Nombres y Apellidos.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

A mi familia, amigos, y a la comunidad universitaria. Sin ellos esto no hubiera sido posible.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS.....	8
LISTA DE FIGURAS	13
LISTA DE ANEXOS	10
GLOSARIO DE ACRÓNIMOS.....	11
RESUMEN DEL PROYECTO	12
ABSTRACT	13
1. INTRODUCCIÓN.....	14
2. MARCO TEÓRICO	16
2.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	16
2.2 ELECTROENCEFALOGRAFÍA.....	17
2.3 PREP PIPELINE	18
2.3.1 REMOCIÓN DE RUIDO DE LINEA	18
2.3.2 REFERENCIACIÓN ROBUSTA.	18
2.4 ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES (ICA)	19
2.4.1 FILTRADO WAVELET-ICA.....	21
2.4.2 ICA GRUPAL.....	22
2.4.3 ICA NO ORTOGONAL CON RESTRICCIONES	23
2.4.4 ICLABEL.....	24
2.4.5 FILTROS ESPACIALES Y SELECCIÓN DE ELECTRODOS EEG MEDIANTE COMPONENTES ICA.	25
2.5 FILTRO LAPLACIANO.....	26
2.6 ANÁLISIS ESPECTRAL.....	26
2.7 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD (SL)	28
2.8 PERCENTAGE MODULATION ENERGY (PME).....	30
2.9 MÁQUINAS DE SOPORTE VECTORIAL (SVM)	31
2.9.1 MAXIMAL MARGIN CLASSIFIER	31
2.9.2 SUPPORT VECTOR CLASSIFIER.....	35
2.9.3 TRUCO DEL KERNEL Y SVM.....	36
2.10 K-NEAREST NEIGHBORS	37
2.11 ÁRBOLES DE DECISIÓN (DTC)	38
2.11.1 PARTICIÓN BINARIA RECURSIVA.....	39

2.11.2	TIPOS DE ERROR USADOS	40
2.12	BOSQUES ALEATORIOS (<i>RANDOM FOREST</i>).....	40
2.13	BOOSTING	42
2.13.1	ALGORITMO ADA BOOST	42
2.13.2	GRADIENT BOOSTING (GBC)	43
3.	OBJETIVOS DEL PROYECTO.....	45
3.1	GENERAL	45
3.2	ESPECÍFICOS	45
4.	IDENTIFICAR CARACTERÍSTICAS CON ALTO PODER DE CLASIFICACIÓN PARA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER A PARTIR DE EEG DE MEDIANA DENSIDAD.....	46
4.1	INTRODUCCIÓN	46
4.2	METODOLOGÍA	48
4.2.1	OBTENCIÓN DE DATOS	48
4.2.2	PREPROCESAMIENTO Y FILTRADO.....	50
4.2.3	EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS.....	52
4.2.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	53
4.3	RESULTADOS.....	53
4.3.1	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	53
4.4	DISCUSIÓN	65
4.5	CONCLUSIONES.....	67
5.	IMPLEMENTAR UN FLUJO DE PROCESAMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE FILTROS ESPACIALES EN REGISTROS EEG USANDO ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES.....	68
5.1	INTRODUCCIÓN	68
5.2	METODOLOGÍA	69
5.2.1	PROCESAMIENTO gICA	70
5.2.2	EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS gICA.....	72
5.2.3	PROCESAMIENTO cICA:	72
5.2.4	EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSITCAS cICA.....	72
5.2.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	73
5.2.6	SELECCIÓN DE COMPONENTES INDEPENDIENTES PARA LA CLASIFICACIÓN	73
5.2.7	APRENDIZAJE DE MÁQUINA	73

5.3	RESULTADOS.....	77
5.3.1	COMPONENTES gICA.....	77
5.3.2	ANÁLISIS ESTADÍSTICO gICA.....	79
5.3.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO cICA.....	87
5.3.4	CLASIFICACIÓN BASADA EN gICA.....	94
5.3.5	CLASIFICACIÓN BASADA EN cICA.....	98
5.4	DISCUSIÓN.....	102
5.5	CONCLUSIONES.....	105
6.	EVALUAR EL MUESTREO ESPACIAL MÍNIMO REQUERIDO PARA IMPLEMENTAR LOS FILTROS ESPACIALES OBTENIDOS POR ICA USANDO LA APROXIMACIÓN DEL FILTRO BIPOLAR Y LAPLACIANO.....	106
6.1	INTRODUCCIÓN.....	106
6.2	MEDODOLOGÍA.....	107
6.2.1	SELECCIÓN DE MONTAJE ÓPTIMO.....	109
6.2.2	FILTRO LAPLACIANO Y EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS BIPOLARES.....	109
6.2.3	APRENDIZAJE DE MÁQUINA.....	110
6.3	RESULTADOS.....	112
6.3.1	SELECCIÓN DEL MONTAJE ÓPTIMO.....	112
6.3.2	CLASIFICACIÓN BASADA EN ELECTRODOS BIPOLARES.....	114
6.3.3	COMPARACIÓN DE LA METODOLOGÍA BIPOLAR CONTRA BIPOLAR + LAPLACIANO.....	119
6.4	DISCUSIÓN.....	119
6.5	CONCLUSIONES.....	121
7.	CONCLUSIONES GENERALES.....	122
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	123
9.	ANEXO 1: ARGUMENTOS DE CLASIFICADORES.....	132
9.1	CLASIFICADORES EN gICA.....	132
9.2	CLASIFICADORES EN cICA.....	133
9.3	CLASIFICADORES EN ELECTRODOS BIPOLARES.....	134
10.	ANEXO 2: DIFERENCIAS ESTADÍSTICAS RELEVANTES Y RENDIMIENTO DE MODELOS EVALUADOS.....	135
10.1	ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN CANALES.....	135
10.2	ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN gICA.....	138

10.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN cICA.....	139
10.4	CLASIFICACIÓN BASADA EN gICA	141
10.4.1	POTENCIA RELATIVA	141
10.4.2	SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD.....	142
10.4.3	PERCENTAGE MODULATION ENERGY	144
10.5	CLASIFICACIÓN BASADA EN cICA.....	146
10.5.1	POTENCIA RELATIVA	146
10.5.2	SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD.....	147
10.5.3	PERCENTAGE MODULATION ENERGY	149
10.6	CLASIFICACIÓN BASADA EN ELECTRODOS BIPOLARES	151
10.6.1	POTENCIA RELATIVA	151
10.7	SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD	153
10.7.1	PERCENTAGE MODULATION ENERGY	155

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Datos sociodemográficos de la población.....	49
Tabla 2. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre canales.....	57
Tabla 3. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr.....	59
Tabla 4. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre canales.....	63
Tabla 5. Parámetros usados para cada una de las seis clasificaciones basados en componentes gICA y cICA.....	76
Tabla 6. Probabilidad de ser neuronal para cada componente, encontrada mediante ICLabel.....	78
Tabla 7. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre componentes gICA.....	82
Tabla 8. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr.....	83
Tabla 9. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre los componentes gICA.....	84
Tabla 10. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre componentes cICA.....	87
Tabla 11. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr.....	90
Tabla 12. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre componentes cICA.....	93
Tabla 13. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.....	95
Tabla 14. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + Linear-SVM sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.....	96
Tabla 15. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un árbol de decisión/votación sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.....	98
Tabla 16. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.....	99

Tabla 17. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.	101
Tabla 18. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.	102
Tabla 19. Parámetros usados para cada una de las tres clasificaciones basadas en electrodos bipolares	111
Tabla 20. Canales seleccionados para cada componente.	112
Tabla 21. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + votación sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.	115
Tabla 22. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Random Forest sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.	117
Tabla 23. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un Árbol de Decisión sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.	118
Tabla 24. Rendimiento de los mejores modelos obtenidos usando las metodologías bipolar y bipolar + Laplaciano, para cada una de las características (potencia, SL y PME).	119
Tabla 25. Argumentos de los clasificadores entrenados con características basadas en gICA.	132
Tabla 26. Argumentos de los clasificadores entrenados con características basadas en cICA.	133
Tabla 27. Argumentos de los clasificadores entrenados con características basadas en canales bipolares.	134
Tabla 28. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre canales.	135
Tabla 29. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL sobre canales, entre los grupos ACr y NonCr. Se indican los electrodos con tamaño de efecto Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar. Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'	136
Tabla 30. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre canales	136
Tabla 31. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre componentes gICA.	138
Tabla 32. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr	138

Tabla 33. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre los componentes gICA.....	139
Tabla 34. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre componentes cICA.	139
Tabla 35. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr	140
Tabla 37. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.	141
Tabla 38. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.	141
Tabla 39. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.	142
Tabla 40. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.	142
Tabla 41. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un árbol de decisión sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.	143
Tabla 42. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + K-neighbors sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.	143
Tabla 43. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + Linear-SVM sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.	143
Tabla 44. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.	144
Tabla 45. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un árbol de decisión sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.	144
Tabla 46. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.	145
Tabla 47. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.	145
Tabla 48. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.	145
Tabla 49. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.	146

Tabla 50. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.	146
Tabla 51. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.	147
Tabla 52. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.	147
Tabla 53. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un árbol de decisión sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.	148
Tabla 54. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.	148
Tabla 55. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + RBF.SVM sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.	148
Tabla 56. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.	149
Tabla 57. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Random Forest sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.	149
Tabla 58. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.	150
Tabla 59. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.	150
Tabla 60. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.	150
Tabla 61. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + Random Forest sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.	152
Tabla 62. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + K-neighbors sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.	152
Tabla 63. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + RBF-SVM sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.	152
Tabla 64. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + votación sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.	153
Tabla 65. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Random Forest sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.	154
Tabla 66. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting	

sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.	154
Tabla 67. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + Linear-SVM sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.....	154
Tabla 68. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.	155
Tabla 69. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un Árbol de Decisión sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.	156
Tabla 70. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Random Forest + K-neighbors sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.....	156
Tabla 71. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.....	157
Tabla 72. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.....	157

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de la EA en el tiempo	17
Figura 2. Ejemplo de estimación ICA	21
Figura 3. Procedimiento para calcular el PME.....	30
Figura 4. Hiperplano que separa las muestras X.....	32
Figura 5. Distintos hiperplanos que cumplen la condición de separar correctamente las muestras e hiperplano óptimo.....	33
Figura 6. Árbol de decisión genérico generado a partir del conjunto de entrenamiento X y regiones generadas al crear el árbol de decisión con el conjunto de entrenamiento X.	39
Figura 7. Configuración de electrodos usada.	49
Figura 8. Flujo de trabajo aplicado para el preprocesamiento y filtrado de los datos.	50
Figura 9. Distribución de potencias en Beta para ACr y NonCr.....	54
Figura 10. Distribución de potencias en Beta para ACr y NonCr.....	55
Figura 11. Distribución del tamaño del efecto Hedges'g de la potencia relativa, sobre las distintas bandas y ratios.	56
Figura 12. Conectividad entre canales con diferencias significativas	58
Figura 13. Distribución de PME en la modulación Delta sobre Theta para ACr y NonCr para canales 1 a 29.....	61
Figura 14. Distribución de PME en la modulación Delta sobre Theta para ACr y NonCr para canales 30 a 58.....	62
Figura 15. Distribución del tamaño del efecto Hedges'g del índice PME, sobre las modulaciones.	63
Figura 16. Flujo de trabajo aplicado para el análisis de los registros, basado en componentes independientes.....	69
Figura 17. Flujo de trabajo aplicado para el cálculo de las componentes gICA....	71
Figura 18. Flujo de trabajo aplicado para la clasificación.	74
Figura 19. Componentes independientes gICA.	77

Figura 20. Distribución de potencias en Beta para ACr y NonCr, para componentes gICA etiquetados como neuronales	80
Figura 21. Distribución de potencias en Theta/Beta para ACr y NonCr, para componentes gICA etiquetados como neuronales	81
Figura 22. Distribución de PME en la modulación Theta-Delta para ACr y NonCr, sobre los componentes gICA etiquetados como neuronales	85
Figura 23. Distribución de PME en la modulación Beta-Alpha para ACr y NonCr, sobre los componentes gICA etiquetados como neuronales	86
Figura 24. Distribución de potencias en Beta para ACr y NonCr, para los componentes cICA etiquetados como neuronales	88
Figura 25. Distribución de potencias en Theta para ACr y NonCr, para los componentes cICA etiquetados como neuronales	89
Figura 26. Distribución de PME en la modulación Theta-Delta para ACr y NonCr, sobre los componentes cICA etiquetados como neuronales.....	91
Figura 27. Distribución de PME en la modulación Beta-Alpha para ACr y NonCr, sobre los componentes cICA etiquetados como neuronales.....	92
Figura 28. Componentes seleccionadas para el entrenamiento de los modelos de aprendizaje de máquina.	94
Figura 29. Muestras de ambos grupos basadas en la potencia relativa de las componentes gICA, en el espacio PCA.. ..	94
Figura 30. Muestras de ambos grupos basadas en el índice SL de las componentes gICA, en el espacio PCA.	96
Figura 31. Muestras de ambos grupos basadas en el valor PME de las componentes gICA, en el espacio PCA.	97
Figura 32. Muestras de ambos grupos basadas en potencia la relativa de las componentes cICA, en el espacio PCA.....	99
Figura 33. Muestras de ambos grupos basadas en el índice SL de las componentes cICA, en el espacio PCA.....	100
Figura 34. Muestras de ambos grupos basadas en el valor PME de las componentes cICA, en el espacio PCA.....	101
Figura 35. Matriz de pesos de la componente 25, donde fueron seleccionados los electrodos 52 y 34 y flujo de trabajo aplicado para la reducción de electrodos usando filtros espaciales.	108

Figura 36. Canales seleccionados a partir de las componentes 14, 22 y 25.....	112
Figura 37. Gráfico de pesos ICA de la componente 14.	113
Figura 38. Gráfico de pesos ICA de la componente 22.	113
Figura 39. Gráfico de pesos ICA de la componente 25.	114
Figura 40. Muestras de ambos grupos basadas en la potencia relativa de los canales bipolares seleccionados, en el espacio PCA	115
Figura 41. Muestras de ambos grupos basadas en el índice SL de los canales bipolares seleccionados, en el espacio PCA.....	116
Figura 42. Muestras de ambos grupos basadas en el valor PME de los canales bipolares seleccionados, en el espacio PCA.....	117
Figura 43. <i>Accuracy</i> de prueba de los mejores modelos para gICA, cICA y canales bipolares, usando potencia, SL y PME.....	120

LISTA DE ANEXOS

- **Anexo 1:** Argumentos de clasificadores.
- **Anexo 2:** Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

- EA: Enfermedad de Alzheimer.
- EEG: Electroencefalografía.
- ICA: *Independent Component Analysis*.
- wICA: wavelet ICA.
- gICA: ICA grupal.
- cICA: *Constriction ICA*.
- SL: *Synchronization Likelihood*.
- PME: *Percentage Modulation Energy*.
- SVM: *Support Vector Machine*.
- RBF-SVM: *Radial Basis Function – Support Vector Machine*.
- DTC: *Decision Tree Classifier*.

RESUMEN DEL PROYECTO

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa entre el 60% y el 80% de los casos globales de demencia. En Colombia, tanto el diagnóstico tardío de la patología como la prevalencia rural de la condición pueden impedir que pacientes reciban tratamiento o asesoría oportuna. Por este motivo el desarrollo de nuevos biomarcadores, así como de protocolos flexibles que permitan la detección temprana de la EA es un reto importante en la medicina moderna.

Mediante la implementación de medidas para extracción de índices espectrales (potencia relativa), de conectividad (*Synchronization Likelihood*) y de modulación de amplitud (*Percentage Modulation Energy*) sobre registros electroencefalográficos (EEG), se busca establecer un protocolo de procesamiento y caracterización para lograr una clasificación entre portadores asintomáticos de la mutación PSEN-1 E280A de Alzheimer familiar y un grupo control de sujetos no portadores sanos, implementando un montaje que requiera de una reducida cantidad de electrodos.

De esta manera, se logró la correcta clasificación del 83% de las muestras implementando una máquina de soporte vectorial, entrenada con las características espectrales obtenidas de un conjunto de componentes independientes encontradas mediante ICA grupal. De igual manera, un modelo basado en *random forest* entrenado implementando características basadas en la conectividad entre tres señales bipolares (montaje de seis electrodos: C4-C1, P3-P2, POZ-CP1) logró un rendimiento similar (*accuracy = 83%*).

Palabras clave: Alzheimer, Alzheimer Preclínico, Mutación PS-1 E280A, Electroencefalograma, Espectro de Potencia, Synchronization Likelihood, Percentage Modulation Energy, Banda Beta, Diagnóstico Temprano.

ABSTRACT

Alzheimer disease (AD) represents between 60% and 80% of the global cases of dementia. In Colombia, both, late diagnosis and the condition's rural prevalence can prevent early and appropriate treatment and assessment. For that reason, new biomarkers and flexible methods for early AD detection are needed in modern medicine.

Implementing features of spectral (relative power), connectivity (Synchronization Likelihood) and modulation (Percentage Modulation Energy) nature over electroencephalographic (EEG) data, a processing and characterization protocol is aimed, to achieve classification of PS-1 E280A mutation of asymptomatic familial Alzheimer's carriers and healthy control non-carrier group, using a reduced number of electrodes.

In this way, the correct classification of 83% of the samples was achieved by implementing a support vector machine, trained with the spectral features obtained from a set of independent components found by group ICA. Likewise, a model based on random forest trained implementing connectivity-based features between three bipolar signals (six electrode array: C4-C1, P3-P2, POZ-CP1) achieved a similar performance (accuracy = 83%).

Keywords: Alzheimer's disease, Pre-clinical Alzheimer, PS-1 E280A mutation, electroencephalogram, Power spectrum, Synchronization Likelihood, Percentage modulation energy, Beta band, early diagnosis.

1. INTRODUCCIÓN

La demencia afecta a 50 millones de personas aproximadamente a nivel mundial (2015), de los cuales se estima que entre un 60 - 70% se asocia a la enfermedad de Alzheimer (EA) según la Organización Mundial de la Salud [1]. Con 10 millones de casos nuevos cada año (uno nuevo cada tres segundos), se registra una prevalencia mayor a la media en países en vías de desarrollo como Colombia (9,4% de las personas mayores de 60 años en 2015, según datos del DANE) [2].

Teniendo en cuenta la tendencia al alza de los casos de demencia atendidos en Colombia en los últimos diez años (10.192 mujeres y 6.176 hombres en 2009 contra 30.887 mujeres y 16.310 hombres en 2015) y la estimación del costo global de la enfermedad para el 2030, calculada en dos trillones de dólares [3], se hace necesaria la investigación de nuevos métodos que permitan una mayor comprensión de una condición con tendencia al alza a nivel nacional y mundial [2].

Se estima que hasta el 2015, aproximadamente el 50% de las personas afectadas podría no haber recibido un oportuno diagnóstico [4]. De esta manera, desarrollar biomarcadores para una detección temprana permitiría a los afectados recibir tratamiento médico oportuno, tomando medidas preventivas como programas de estimulación cognitiva, principalmente centrados en tareas asociadas a memoria, cuyo uso reiterativo ha demostrado tener efectos a largo plazo en el avance de la enfermedad [5].

Incluso si los síntomas asociados a la EA suelen iniciar después de los 65 años de edad, algunas mutaciones desencadenan la sintomatología neurocognitiva asociada a esta a edades tempranas [6], [7]. La presencia de la variante genética PSEN1-E280A permite el estudio de estados tempranos de la enfermedad en población portadora asintomática (ACr: *Asymptomatic Carrier*) y su comparación con población no portadora (NonCr: *Non-Carrer*) [8], [9].

En la actualidad, el diagnóstico estándar para deterioro cognitivo leve, así como para demencia tipo Alzheimer, se basa en un conjunto de pruebas clínicas y neuropsicológicas, además de una cuidadosa revisión de la historia médica del paciente [10]. De esta manera, una evaluación del historial médico, psiquiátrico y de consumo de sustancias, junto con pruebas físicas y neurológicas (como el *Mini-Mental State Examination*, MMSE) son necesarias para descartar la influencia de medicamentos u otras condiciones como la depresión o alcoholismo, sobre el diagnóstico final [10].

Aun así, actualmente no es posible el diagnóstico definitivo usando una prueba de laboratorio [10]. Debido a esto, distintos protocolos basados en procesos como la acumulación amiloidea y la neurodegeneración buscan encontrar un biomarcador que pueda ser usado eficientemente en un ambiente clínico [11]. De esta manera, en los últimos años, al ser comparada con otras técnicas como la resonancia magnética funcional (fMRI) o las tomografías por emisión de positrones (PET), la

electroencefalografía ha surgido como una alternativa no invasiva, portable y asequible para el estudio de nuevos biomarcadores asociados a la EA, obteniendo buenos resultados clasificando sujetos en estados clínicos de la enfermedad [12]–[14] y siendo usada en distintas etapas de la EA esporádica, con un incremento en el uso de EEG en estado de reposo, dado su potencial utilidad en poblaciones con altos niveles de discapacidad debido a la demencia [15], [16].

Uno de los principales inconvenientes a la hora de trabajar con señales EEG está relacionado a la extracción de información relevante de los datos obtenidos desde los electrodos, dado el efecto del volumen conductor [17]. El análisis de componentes independientes (ICA) descompone las señales obtenidas por los distintos canales EEG en componentes máximamente independientes, permitiendo inferir el posible origen de la actividad registrada y su posterior clasificación como posiblemente neuronal o artefactual (ruido) [18]–[20].

De esta manera, intentos de clasificar pacientes en distintas etapas de la EA se remontan a 1994 [21], cuando Pritchard et al. usaron redes neuronales para clasificar 14 pacientes diagnosticados con AD de 25 controles sanos, concluyendo que la implementación de características no lineales podría incrementar el rendimiento de los modelos usados. Por otro lado, en 2021 Ferri et al. clasificaron 89 pacientes diagnosticados con EA de 45 controles sanos con *accuracy* del 89%, usando redes neuronales y características basadas en componentes extraídos mediante *Low Resolution Electromagnetic Tomography* (LORETA) de registros EEG en estado de reposo y resonancias magnéticas estructurales [14]. Aun así, la clasificación individual en estado preclínico usando información electrofisiológica es hoy en día tema de análisis, con pocos estudios publicados hasta la fecha [22].

Así, mediante el uso de métricas de naturaleza lineal y no lineal el presente proyecto busca la diferenciación de la enfermedad de Alzheimer temprana antes de que se presenten síntomas clínicos, logrando así una clasificación entre portadores sanos de la mutación PSEN-1 E280A de Alzheimer familiar (ACr) y un grupo control de sujetos no portadores sanos (NonCr), usando técnicas de separación ciega de fuentes, como el análisis de componentes independientes (ICA), para garantizar un montaje EEG óptimo que requiera una reducida cantidad de electrodos, abriendo una puerta para la detección temprana de la demencia tipo Alzheimer.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El mal de Alzheimer es una enfermedad caracterizada por la presencia anómala a nivel cerebral de placas amiloides y de proteína tau extracelular e intracelularmente respectivamente [23], alterando las funciones mentales cognitivas de quien la padece, afectando su calidad de vida y la de las personas que lo rodean [1]. Sin un tratamiento definitivo en la actualidad, investigar alternativas para curar o alterar la naturaleza progresiva de la enfermedad es de interés global [1].

Si bien la enfermedad suele presentarse después de los 65 años, algunas mutaciones desencadenan los síntomas neurocognitivos asociados a la enfermedad desde edades más tempranas [6], [7]. Una de estas mutaciones, la cual afecta al gen PS-1 E280A, indirectamente asociado a la producción de la proteína β amiloide, es recurrente en un gran grupo familiar colombiano [8], siendo hereditaria autosómica dominante e induciendo síntomas de deterioro cognitivo leve (DCL) desde edades tempranas (44 años) y demencia desde los 46.8 años en promedio [24]–[27]. La presencia de la mutación en la población permite el estudio de estados tempranos de la enfermedad en población portadora asintomática (preclínica, ACr: *Asintomatic Carrier*) y su comparación con población control no portadora (NonCr: *Non Carrier*).

Una de las posibles causas por las cuales no se ha podido alterar el avance de la enfermedad es debido a que los cambios asociados a la patología inician décadas antes de que se presenten los primeros síntomas clínicos [28]. En la figura 1 se observan distintos posibles biomarcadores comúnmente asociados a la EA (distintas líneas), así como el cambio de estos en el transcurso de la enfermedad. Entre ellos se encuentran cambios tempranos preclínicos, como la proliferación de astrocitos con excitabilidad anómala (*astrocytes disfunction*), la disminución del péptido β -amiloide 42 en el líquido cefalorraquídeo (CSF $A\beta$ -42), la observación de β -amiloide acumulada mediante imágenes PET (PET $A\beta$), cambios tardíos más cercanos a la sintomatología clínica, como los cambios en la estructura cerebral observables mediante resonancia magnética (MRI *brain structure*), la disminución en la cognición del paciente (*cognition*) y finalmente la aparición de sintomatología clínica, años después iniciada la cascada de cambios anatómicos y fisiológicos [28].

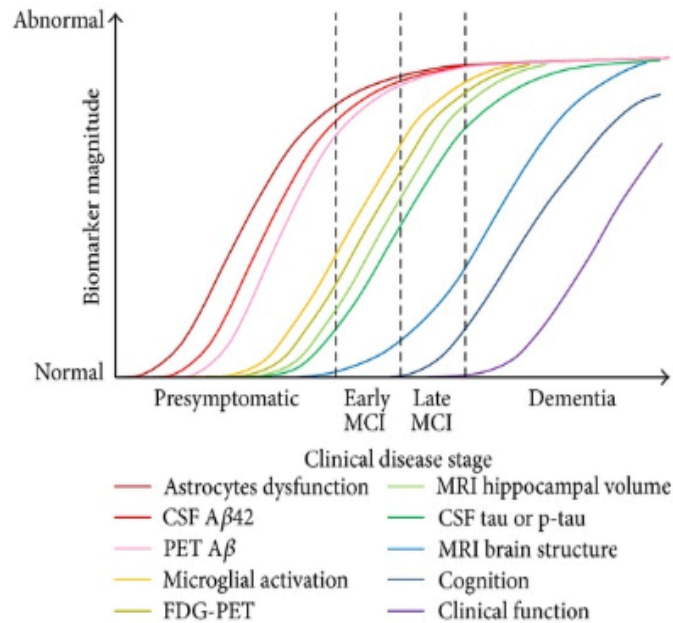


Figura 1. Evolución de la EA en el tiempo. [29]. Representación cualitativa del cambio de distintos biomarcadores (disfunción de astrocitos, CFSA β 2, entre otros) de un paciente con respecto a sujetos sanos, a lo largo de la progresión de la EA. El eje X representa el avance de la EA en el tiempo, mientras el eje Y representa la magnitud del biomarcador, donde un mayor valor representa una mayor anomalía en el respectivo biomarcador.

2.2 ELECTROENCEFALOGRAFÍA

La electroencefalografía (EEG) es una técnica no invasiva que permite detectar las variaciones en el campo eléctrico generado por grupos neuronales específicos, compuestos por una gran cantidad de neuronas piramidales, en la corteza cerebral. Su accesibilidad, tanto en costos como en portabilidad, lo convierten en una herramienta a tener en cuenta a la hora de brindar alternativas diagnósticas a personas que habitan regiones alejadas de centros hospitalarios de alta complejidad. Al realizar un registro EEG, el campo eléctrico es captado mediante electrodos ubicados en la cabeza del paciente, el número de electrodos usados determina la densidad del registro EEG.

De esta manera, registros realizados con pocos electrodos son considerados de baja densidad, altamente portables y generalmente más económicos, mientras que registros realizados con una elevada cantidad de electrodos son considerados de alta densidad, suelen ser equipos costosos y poco portables, requiriendo de elevada potencia computacional para analizar los resultados, a comparación de los equipos de baja densidad [30].

Pese a que hay evidencia que relaciona una mayor densidad de electrodos con una mayor precisión espacial en los datos, y en general, mejores resultados, esta

mejoría se reduce ampliamente al aumentar los montajes por encima de 64 electrodos aproximadamente [31][32]. Por otro lado, diversos estudios han demostrado que es posible reducir ampliamente el número de electrodos para diversas aplicaciones, garantizando el registro de la mayor parte de la información [30][33].

2.3 PREP PIPELINE

PREP pipeline es una metodología de preprocesamiento de señales electroencefalográficas, la cual busca estandarizar los datos a un 'estado' en el cual estos sean útiles para una gran variedad de aplicaciones, en lugar de trabajar con datos crudos (*raw data*, sin ningún tipo de preprocesamiento) [26].

La metodología PREP está compuesta por cuatro etapas:

1. Remoción el ruido de línea eléctrica sin necesidad de aplicar una estrategia basada en filtros.
2. Referenciación robusta: referenciamiento de la señal con respecto a una verdadera referencia promedio.
3. Detección e interpolación de canales con baja componente señal/ruido, canales en los cuales la señal está contaminada por ruido externo, con respecto a la referencia verdadera encontrada.
4. Retención de suficiente información para que el usuario pueda re referenciar la señal usando alguna otra metodología, o deshacer la interpolación de un canal en específico.

2.3.1 REMOCIÓN DE RUIDO DE LINEA

Algunos procedimientos suelen aplicar un filtro notch para la eliminación del ruido asociado a la línea eléctrica, estos filtros suelen tener ancho de banda de 10 Hz. Mientras que para los análisis que implican frecuencias menores, en aquellos procesos en los que, por ejemplo, se aplica un filtro pasa bajas de 40 Hz, el filtro notch no representa ningún problema, para análisis que impliquen frecuencias superiores representa una distorsión importante en el espectro de frecuencia [26]. Por otro lado, filtros pasa bajas causales pueden afectar seriamente el tiempo de los potenciales relacionados a eventos (ERPs) [34][35]. PREP pipeline usa rutinas de la toolbox de MATLAB Cleanline, desarrollada por Mullen [36] para reducir el ruido de línea (60 Hz) sin implementar la metodología de filtrado lineal tradicional. De esta manera, la metodología Cleanline usa el enfoque propuesto por Mitra and Pesaran en 1999, el cual usa análisis multitaper para sustraer el ruido de línea minimizando la distorsión de la señal de fondo [37], estimando el ruido de línea como una señal sinusoidal determinista mediante un modelo de regresión al lo largo de distintas frecuencias [26].

2.3.2 REFERENCIACIÓN ROBUSTA.

Referencias comunes incluyen la señal en un canal en específico, un canal ubicado

en la apófisis mastoide, el promedio entre canales ubicados en ambos mastoides o el promedio general de todos los canales. Sin embargo, los métodos de referencia anteriores resultan ser problemáticos. Referencias asociadas a canales específicos, mastoides o el promedio de estos suele ser afectada por un ocasional contacto pobre del electrodo, contaminando la señal. La referencia basada en el promedio de todas las señales reduce el problema, más no lo elimina. Este tipo de referencias (promedio) son altamente sensibles a datos atípicos [26].

Bajo la premisa de que canales ruidosos pueden contaminar irreversiblemente la señal cuando la re-referenciación se realiza previamente a la detección e interpolación de estos, buscando obtener una referencia consistente y detectar canales ruidosos de manera estable, la metodología PREP propone una referencia promedio robusta, encontrada luego de la detección e interpolación de canales ruidosos por parte del algoritmo [26].

La referenciación robusta trabaja bajo el principio de que los canales ruidosos deben ser encontrados bajo una referencia lo más similar posible al promedio real de la señal, es decir, el promedio de la señal si no hubiese canales ruidosos. Para determinar la referencia promedio robusta de la señal, los algoritmos PREP siguen los siguientes pasos [26]:

1. Determinar la mediana de la señal, y asignarla como una primera referencia.
2. Determinar los canales ruidosos usando la referencia encontrada en el paso anterior. Los canales ruidosos son determinados mediante la detección de amplitudes extremas, falta de correlación entre canales, presencia de ruido inusual de alta frecuencia o falta de predictibilidad de un canal por parte de otros canales.
3. Determinar la media de la señal una vez interpolados los canales ruidosos y asignarla como la nueva referencia.
4. Determinar nuevos canales ruidosos usando la nueva referencia.
5. Repetir los pasos tres y cuatro, hasta que los canales ruidosos no cambien o no se encuentren nuevos canales ruidosos.
6. Una vez se cumpla la condición propuesta en el paso 5, se define la referencia promedio robusta como el promedio de las señales resultantes. La señal original (sin ningún tipo de interpolación) es re-referenciada a esta y los canales ruidosos finales son detectados e interpolados una única vez.

2.4 ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES (ICA)

El análisis de componentes independientes (ICA por sus siglas en inglés) [38][39] es una metodología usada para solucionar el llamado problema de la separación ciega de fuentes: recuperar m 'fuentes' linealmente independientes (conjunto $\mathcal{S} = \{s_1(t), \dots, s_j(t), \dots, s_m(t)\}$), desde un conjunto de n señales $\mathbf{X} = \{x_1(t), \dots, x_i(t), \dots, x_n(t)\}$, de tal forma que cada elemento $x(t)_i$ perteneciente a \mathbf{X} es el resultado de la combinación lineal de los elementos de \mathcal{S} [38]:

$$x_i(t) = \sum_{j=1}^m a_{ij} s_j(t) \text{ para cada } i = 1, \dots, n \quad 2.1$$

Siendo $x(t)_i$ y $s(t)_j$ variables longitudinales dónde t representa el eje temporal, los coeficientes a_{ij} (o coeficientes de mezcla) y las fuentes $s(t)_j$ han de ser calculados o estimados a partir de los datos observados $x(t)_i$. La ecuación 2.1, escrita en forma matricial, pasa a ser [38]:

$$\mathbf{X} = \mathbf{A}\mathbf{S} \quad 2.2$$

Dónde \mathbf{A} es una matriz conformada por los coeficientes de mezcla a_{ij} . Para poder calcular los coeficientes de mezcla a_{ij} y las fuentes $s(t)_j$, se realizan los siguientes supuestos [40]:

- Las fuentes \mathbf{S} son estadísticamente independientes.
- Las fuentes \mathbf{S} presentan distribuciones no gaussianas (no normales).
- La matriz de mezcla \mathbf{A} es cuadrada e invertible ($m = n$).

Es importante notar que diversos mecanismos permiten abordar la tercera condición. El blanqueo (*whitening*), es un procedimiento bajo el cual la matriz de dato \mathbf{X} es linealmente transformada, usando una matriz \mathbf{V} , tal que [40]:

$$\mathbf{Z} = \mathbf{V}\mathbf{X} \quad 2.3$$

La matriz \mathbf{V} puede ser encontrada de manera sencilla usando PCA (entre otros métodos), normalizando los componentes principales a una varianza unitaria [19]. Esto permite relajar la tercera condición, de tal manera que $m \geq n$. Aplicando el blanqueo de datos (ecuación 2.3), sobre la ecuación 2.2 tenemos [40]:

$$\mathbf{Z} = \mathbf{V}\mathbf{X} = \mathbf{V}\mathbf{A}\mathbf{S} = \tilde{\mathbf{A}}\mathbf{S} \quad 2.4$$

Dónde la matriz de mezcla $\tilde{\mathbf{A}}$ es ahora ortogonal, reduciendo el número de parámetros del modelo, y aumentando la velocidad de los procesos de optimización numérica asociados al algoritmo ICA [40].

Una forma sencilla de explicar los algoritmos ICA, es usando la analogía de la orquesta sinfónica: una orquesta sinfónica de m instrumentos, es grabada usando n micrófonos, y los micrófonos (o sensores) captan información de todos los instrumentos (o fuentes) tocando en simultaneo. El algoritmo ICA permite, asumiendo que el sonido de los instrumentos se mezcla linealmente, obtener la señal de cada instrumento en específico a partir de los datos de los n micrófonos usados (ver figura 2) [40].

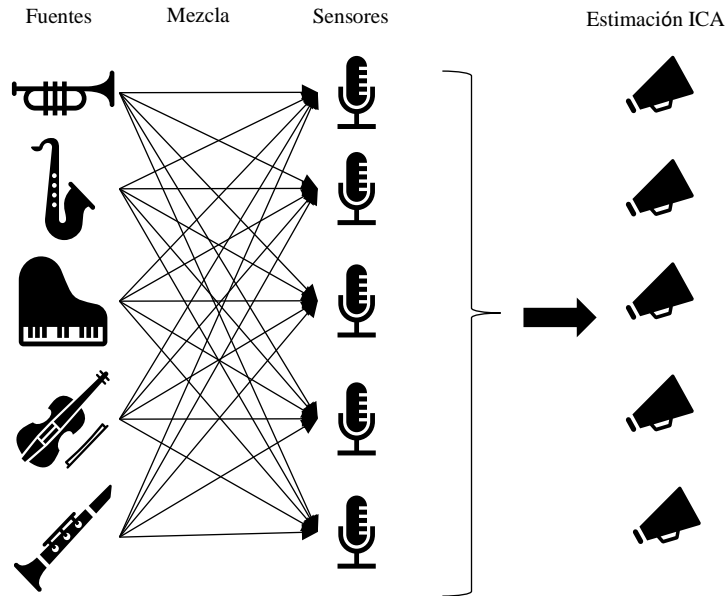


Figura 2. Ejemplo de estimación ICA

La descomposición ICA hace posible el estudio de las propiedades asociadas a fuentes neuronales y fuentes externas (artefactuales) de un registro. Igualmente, podría proporcionar información estable y reproducible sobre la estructura y dinámica espaciotemporal del EEG antes, durante y después de los eventos experimentales [41].

2.4.1 FILTRADO WAVELET-ICA

El filtrado Wavelet ICA (wICA) se basa en las m componentes independientes ICA obtenidas de las señales originales, $\mathcal{S} = \{s_1(t), \dots, s_j(t), \dots, s_m(t)\}$, algunas de las cuales se espera que concentren la actividad artefactual [42].

Ahora, incluso si una fuente es altamente artefactual, es posible que contenga información neuronal [42]–[44]. De esta manera, cualquier componente $s_j(t)$ puede ser representado como [42]:

$$s_j(t) = n(t) + a(t) \quad 2.5$$

Dónde $n(t)$ representa la información neuronal de la fuente $s_j(t)$, mientras que $a(t)$ representa el ruido artefactual. En el filtrado ICA tradicional al igualar una posible componente artefactual $s_j(t)$ a cero, y posteriormente reconstruir la señal original, la información neuronal $n(t)$ asociada a la fuente se pierde [42]. Extraer la señal neuronal $n(t)$ de la componente $s_j(t)$ permitiría la reconstrucción de la señal original libre de artefactos, sin pérdida de información neuronal [42].

Estimar el porcentaje de ruido $a(t)$ y de información neuronal $n(t)$ de una componente $s_j(t)$ no siempre es fácil, sin embargo, es posible realizar la

diferenciación basándose en las propiedades conocidas, tanto de $n(t)$ como de $a(t)$. De esta manera, la señal $a(t)$ puede presentar actividad inusual de alta frecuencia (ruido muscular) o actividad de alta amplitud (ruido ocular), mientras que $n(t)$ suele presentar menor amplitud y un espectro de potencias descendente a medida que aumenta la frecuencia [42].

Debido a su resolución tiempo frecuencia, la transformada Wavelet puede ser usada como medio para separar el porcentaje neuronal $n(t)$ del artefactual $a(t)$ de una componente ICA $s_j(t)$ dada. De esta manera, la transformada wavelet para una componente ICA $s_j(t)$ viene dada por [42]:

$$W^s(d, b) = \frac{1}{\sqrt{d}} \int s_j(t) \psi_{d,b}(t) dt, \quad \psi_{d,b} = \psi\left(\frac{t-b}{d}\right) \quad 2.6$$

Dónde $W^s(d, b)$ es la representación Wavelet de $s_j(t)$, ψ representa la Wavelet madre, con d y b definiendo la localización temporal y la escala. Usando las ecuaciones 2.5 y 2.6, se puede escribir [42]:

$$W^s(d, b) = W^n(d, b) + W^a(d, b) \quad 2.7$$

Dónde $W^n(d, b)$ y $W^a(d, b)$ son los coeficientes Wavelet obtenidos al descomponer $n(t)$ y $a(t)$ respectivamente. Así, se sigue que teniendo en cuenta las propiedades mencionadas anteriormente, mediante el uso de una condición (por ejemplo, coeficientes wavelet de alta amplitud pueden indicar ruido ocular) es posible diferenciar entre $W^n(d, b)$ y $W^a(d, b)$. Finalmente, el grupo $W^a(d, b)$ es igualado a cero, para luego aplicar la transformada inversa de wavelet e ICA inverso y recuperar la señal original libre de artefactos [42].

2.4.2 ICA GRUPAL

Pese a las ventajas obtenidas a la hora de usar ICA de manera individual, las fuentes S obtenidas no son directamente comparables entre distintos sujetos de un mismo estudio [45]. Con este objetivo, expansiones al algoritmo original ICA fueron propuestas [40]. Una de estas expansiones, el análisis ICA grupal o gICA asume un grupo de señales $x_{i,k}(t)$, tal que $\mathbf{X} = \{x_{1,1}(t), \dots, x_{i,k}(t), \dots, x_{n,r}(t)\}$, donde $i = 1, \dots, n$ indica distintas señales tomadas de un solo sujeto, y $k = 1, \dots, r$ indica los distintos sujetos pertenecientes a un mismo estudio. De esta manera, gICA propone 'colapsar' o concatenar los distintos sujetos, o lo que es igual, colapsar \mathbf{X} sobre su dimensión k , de esta manera [40]:

$$\mathbf{X}' = (\mathbf{X}_1, \dots, \mathbf{X}_k, \dots, \mathbf{X}_r) \quad 2.8$$

Dónde \mathbf{X}_k representa la matriz de datos obtenida por el k ésimo sujeto. Por lo tanto, asumiendo que la matriz de mezcla \mathbf{A} es la misma para todos los sujetos, pero las componentes S varían en cada uno, tenemos que [40]:

$$X' = A(S_1, \dots, S_k, \dots, S_r) \quad 2.9$$

Por consiguiente, el modelo ICA tradicional permite usar X' para encontrar la matriz de mezcla A , cumpliéndose que:

$$X_k = AS_k \quad 2.10$$

En consecuencia, el uso de una matriz de mezcla A común entre los sujetos de un mismo estudio permite la comparación entre las distintas fuentes S_k obtenidas para cada uno de ellos [40][45].

2.4.3 ICA NO ORTOGONAL CON RESTRICCIONES

El análisis de componentes independientes es una manera eficiente de explorar posibles fuentes de señales sobre las cuales no se tiene un amplio conocimiento previo, debido a los pocos supuestos sobre los que trabaja [46]. Por otro lado, modelos que implementan una mayor cantidad de supuestos (como el *statistical parametric mapping*) son robustos manejando datos ruidosos, sin embargo, un incorrecto manejo de las condiciones iniciales puede hacerlos ineficientes [46].

El C-ICA o ICA con restricciones se presenta como un modelo intermedio entre las dos aproximaciones anteriormente mencionadas, aprovechando las ventajas de los modelos con restricciones, cuando se tienen datos previos [46], [47]. C-ICA incorpora información previa en la forma de desigualdades que restringen a la función de coste ICA usando multiplicadores de lagrange, haciendo el modelo más resistente a entradas ruidosas [48]–[50]. Así, es posible generar componentes ICA basadas en datos previos (usando por ejemplo una matriz de separación ICA ‘objetivo’ obtenida previamente).

Tradicionalmente, las restricciones impuestas sobre la función de coste han asumido una matriz de separación ICA ortogonal para diferenciar y restringir las fuentes obtenidas por separado [46]. Usualmente, la ortogonalidad es lograda blanqueando los datos previamente, sin embargo, una verdadera ortogonalidad sólo se consigue a través del blanqueo de datos si el número de muestras es infinito [51]. En este orden de ideas, la restricción de ortogonalidad limita el alcance y los resultados del algoritmo [52], [53]. Por esta razón, en 2014 Rodriguez et al. propusieron una metodología de separación basada en *Maximum Likelihood (ML)* e información mutua (MI, por sus siglas en inglés), la cual no está restringida por la ortogonalidad [46].

2.4.4 ICLABEL

A pesar de que el análisis ICA ha demostrado tener la capacidad de aislar las distintas componentes presentes en un registro EEG, en donde cada componente puede asociarse en mayor o menor medida a fuentes biológicas o externas de la señal original [54], la clasificación de las componentes resultantes en externas o biológicas (tanto artefactuales como neuronales) requiere de un elevado conocimiento de las características de estas, además del tiempo requerido para su clasificación [54].

Distintos algoritmos se han propuesto con el fin de proporcionar una clasificación automática de componentes independientes [54], ICLabel se presenta como una alternativa eficaz y rápida a la hora de clasificar estas [54]. ICLabel usa más de 200,000 componentes independientes pertenecientes a más de 6000 registros EEG con referencia promedio, un modelo basado en redes neuronales y distintas características como topografías craneales (representación visual de cómo una componente se proyecta sobre el cráneo del sujeto), densidad espectral de potencia (modificando la metodología original de Welch [55], tomando la mediana a lo largo de las distintas ventanas temporales en lugar de la media), la función de autocorrelación de las componentes, modelos equivalentes de dipolos de corriente (EDC, por sus siglas en inglés), entre otras, para clasificar las componentes independientes en uno de los siguientes grupos [54]:

- **Neuronal:** componentes con información posiblemente neuronal, suelen presentar densidad espectral de potencia inversamente proporcional a la frecuencia, con un pico mayormente entre 5 y 30 Hz. Su actividad puede modelarse usando EDC.
- **Muscular:** componentes con actividad originada posiblemente en unidades motoras (MU, por sus siglas en inglés), los cuales pueden verse como electromiografías superficiales registradas con electrodos EEG. Estos componentes presentan actividad en altas frecuencias, por encima de los 20 o 30 Hz. Pueden presentar actividad dipolar, como las neuronales, sin embargo, el dipolo resultante se encuentra fuera del cráneo.
- **Ocular:** componentes con actividad originada posiblemente ocular, incluida la actividad dipolar generada por el alto metabolismo en la retina [56], movimientos oculares (verticales y horizontales) y parpadeos. Estas componentes presentan actividad cuyo modelo EDC se encuentra ubicado en la región frontopolar, además de evidenciar cambios DC (corriente directa) abruptos.
- **Cardíaca:** componentes con actividad originada posiblemente en el sistema circulatorio. La actividad puede verse como un electrocardiograma registrado con electrodos EEG y son reconocibles por la visualización del complejo QRS.
- **Ruido de línea:** componentes con actividad generada posiblemente en las líneas eléctricas. Es reconocible por su alta actividad entre 50 – 60 Hz, dependiendo de la región.

- Ruido de canal: componente que indica que la señal registrada por un electrodo es casi en su totalidad estadísticamente independiente de otros canales. Estos componentes se deben principalmente a una alta impedancia en algún canal en específico, o a movimientos del electrodo durante el registro EEG.
- Otros: en lugar de referirse a una categoría en específico, esta categoría agrupa componentes que no se acogen a ninguno de los grupos anteriores. Suelen representar componentes con ruido de origen indeterminado, o componentes que resultan de la suma de señales de distintas fuentes, que el algoritmo ICA falló en separar.

2.4.5 FILTROS ESPACIALES Y SELECCIÓN DE ELECTRODOS EEG MEDIANTE COMPONENTES ICA.

Teniendo en cuenta la capacidad de los algoritmos ICA de estimar, separar, y ubicar espacialmente presunta actividad neuronal, se pueden estimar filtros espaciales correspondientes a actividad neuronal en específico, los cuales ponderen la información de cada canal electroencefalográfico para obtener información en concreto, por ejemplo, filtros espaciales motores que permitan la extracción de actividad neuronal motora, o filtros capacitados para extraer la información asociada a redes neuronales en específico, como la red en modo defecto [57].

De esta manera, y basándose en el modelo de dipolo, es posible usar componentes independientes ICA (IC) como filtros espaciales (tomando la matriz de pesos ICA de cada componente como la matriz de ponderación), para reducir la cantidad de electrodos necesaria para registrar la actividad de una posible fuente neuronal. Simplificando el comportamiento de diversas componentes independientes (presumiblemente neuronales) al de un dipolo, es posible registrar su actividad usando un par de electrodos ubicados en los polos del dipolo modelado. En 2008, Lou et al describieron el procedimiento para encontrar una configuración bipolar óptima para el registro de componentes motoras, de la siguiente manera [58]:

1. Primero, un análisis ICA es aplicado sobre las señales EEG, descomponiéndolas en posibles fuentes neuronales de utilidad y posibles fuentes artefactuales. Las posibles fuentes neuronales que capturen un proceso neuronal de interés son entonces seleccionadas. Lou usó un criterio frecuencial, seleccionando fuentes con altos niveles de potencia entre 8 y 13 Hz, asociado a tareas motoras. En el presente estudio, por otro lado, se usa la toolbox IClab [54] además de medidas de relevancia estadística como Chi cuadrado e Información Mutua para seleccionar las componentes a usar, que reflejen diferencias entre los grupos analizados.
2. Luego, comparando las proyecciones de los pesos de cada (posible) fuente neuronal seleccionada en el paso anterior, con cada electrodo, los dos electrodos con la mayor diferencia en magnitud (polos del dipolo modelado) serán seleccionados como la configuración bipolar óptima.

2.5 FILTRO LAPLACIANO

El método Laplaciano, puede ser visto como una técnica enfocada en amplificar señales EEG espacialmente localizadas, atenuando señales más dispersas [59], [60]. La metodología aplica un filtro pasa altas espacial, calculando la segunda derivada de la distribución espacial instantánea del voltaje sobre la ubicación de cada electrodo, enfatizando las fuentes radiales justo debajo del electrodo analizado [59], [60]. Así, a cada electrodo se le resta el promedio ponderado (espacialmente) de sus N electrodos más cercanos, obteniendo un filtro espacial especialmente rápido de calcular [59], [60].

2.6 ANÁLISIS ESPECTRAL

El análisis espectral, o la descomposición de registros EEG en bandas de frecuencia (Delta: 0-4 Hz, Theta: 4-8 Hz, Alpha: 8-12 Hz, Beta: 12-30 Hz y Gamma: >30 Hz) mediante transformadas como la de Fourier o Wavelet ha sido ampliamente usado en la caracterización de desórdenes neurológicos y psiquiátricos, usualmente incluyendo un posterior análisis de potencia, asociada frecuentemente con regiones específicas cerebrales [61].

Convencionalmente, el análisis espectral de una señal $f = f(x)$, para una variable x , en una frecuencia ω , se estima implementando la transformada de Fourier, definida por:

$$F(\omega) = c \int_{-\infty}^{\infty} f(x)e^{-i\omega x} dx \quad 2.11$$

Discretizar la transformada de Fourier es útil a la hora de automatizar el análisis digitalmente. De esta manera, la transformada discreta de Fourier para una señal discreta $x(j)$ de longitud n se define como:

$$X(\omega) = \sum_{j=1}^n x(j)W_n^{(j-1)(\omega-1)}; W_n = e^{(-2\pi i)/n} \quad 2.12$$

En señales con características aleatorias (cómo la electroencefalografía), es útil definir la densidad espectral de potencia (PSD, por sus siglas en inglés) como la transformada de Fourier aplicada a la autocorrelación de la señal, de forma que, siendo $R_{xx}(\tau)$ la autocorrelación de la señal $x(t)$, definida como:

$$R_{xx}(\tau) = E[X(t)X(t + \tau)] \quad 2.13$$

Dónde E es el valor esperado. La PSD está definida como:

$$S_{xx}(\omega) = c \int_{-\infty}^{\infty} R_{xx}(\tau) e^{-i\omega\tau} d\tau \quad 2.14$$

Ahora, un periodograma es una estimación de la PSD de una señal cuasiestacionaria [62], [63], y puede ser definido de manera discreta para una señal x_n de longitud N , como:

$$P(\omega) = \frac{1}{2\pi N} \left| \sum_{n=0}^{N-1} x_n e^{-i\omega n} \right|^2, \quad -\pi < \omega < \pi \quad 2.15$$

Sin embargo, al tomar pequeñas ventanas de tiempo para cumplir la cuasiestacionaridad se produce un sesgo en el periodograma obtenido, debido al efecto de borde en estas. Al multiplicar la señal de entrada por una ventana que 'suavice' el efecto borde, es posible disminuir el sesgo añadido al periodograma [62], [63]. Así, siendo una ventana h_n , un periodograma modificado está definido cómo:

$$P(\omega) = \frac{1}{2\pi N} \left| \sum_{n=0}^{N-1} h_n x_n e^{-i\omega n} \right|^2, \quad -\pi < \omega < \pi \quad 2.16$$

Aun implementando un periodograma modificado, la representación espectral resultante no es consistente, presentando una alta varianza. En 1967, P. Welch presentó una metodología para reducir la varianza asociada al periodograma tradicional [55]. La metodología consiste en dividir la señal original $x(t)$ en segmentos (los cuales pueden estar superpuestos o no), para luego calcular un periodograma modificado sobre cada uno de estos. El espectro final es el resultado del promedio de los espectros de todos los segmentos de la señal original. Teniendo en cuenta que la señal original es cuasiestacionaria al dividirla en segmentos, los distintos espectros de cada segmento pueden ser vistos como aproximaciones no correlacionadas del PSD real de la señal, por lo que el promedio reduce la varianza del PSD final obtenido [55].

Es importante notar que a medida que aumentamos el número de segmentos analizados en una señal $x(t)$ de tamaño N , disminuirá la varianza final del PSD obtenido. Sin embargo, aumentar el número de segmentos en una señal finita disminuirá el tamaño de estos, lo cual aumenta el sesgo observado anteriormente en el periodograma. De esta manera, es importante balancear una baja varianza con un bajo sesgo para obtener un PSD óptimo.

El análisis multitaper se presenta como una solución óptima al problema del balance varianza-sesgo. Al igual que la metodología propuesta por P. Welch, la metodología multitaper reduce la varianza promediando periodogramas modificados obtenidos de la señal original [64], [65]. Sin embargo, a diferencia del análisis P. Welch, cada

periodograma se obtiene usando la totalidad de la señal, no segmentos de esta. La metodología multitaper usa ventanas mutuamente ortogonales (Slepian tapers) con óptima resolución espectral en lugar de ventanas tradicionales para ver cada periodograma modificado individual como aproximaciones no correlacionadas del PSD real. De esta manera, un periodograma modificado individual encontrado usando la Kesima función Slepian, $g_{k,n}$, para una señal x_n de tamaño N está definido como [64], [65]

$$S_k(f) = \Delta t \left| \sum_{n=0}^{N-1} g_{k,n} x_n e^{-i2\pi f n \Delta t} \right|^2 \quad 2.17$$

Ahora, el espectro final obtenido promediando los periodogramas de K slepian puede ser definido como [64], [65]:

$$S^{(MT)}(f) = \frac{1}{K} \sum_{k=0}^{K-1} S_k(f) \quad 2.18$$

2.7 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD (SL)

Las señales neuronales que se busca capturar mediante EEG son generadas por la interacción de grupos celulares con un comportamiento dinámico y no lineal [61]. En este sentido, diversas medidas e índices con suposiciones de linealidad (como, por ejemplo, la coherencia) podrían estar ignorando información electrofisiológica. Por este motivo, en 1989 Babloyantz discutió las dinámicas del análisis no lineal en EEG y sus implicaciones [66], a estos estudios les siguió una revolución en el área del análisis no lineal para EEG, buscando nuevos métodos que permitieran la caracterización del comportamiento neuronal no estacionario o no lineal [61].

Synchronization Likelihood (SL), es una medida que permite determinar el nivel de sincronía o dependencia estadística no lineal entre distintas señales [67]. La sincronización generalizada existe entre dos sistemas dinámicos X e Y , donde el estado del sistema de respuesta Y depende del estado del sistema conductor X , así [67]:

$$Y = F(X) \quad 2.19$$

Cuando F es continua, y X_i, X_j son dos puntos muy cercanos del atractor (entidad hacia la que fluyen las trayectorias de las distintas y posibles variables dentro de los distintos sistemas) X , entonces, sus correspondientes puntos Y_i e Y_j estarán también bastante juntos. Una importante característica de la sincronización

generalizada es el hecho de que los dos sistemas no necesariamente deben parecerse [67].

Para el índice SL, se considera el arreglo $X_{k,i} = (x_{k,i+l}, x_{k,i+2l}, \dots, x_{k,i+(m-1)l})$ donde K representa el número M de señales registradas simultáneamente (canales, en el caso de registros electroencefalográficos, en donde $K = 1, \dots, M$), i representa la discretización del tiempo en N partes ($i = 1 \dots N$), l representa un retraso temporal inducido a el valor dado x , representando m la dimensión del arreglo [67].

Definiendo $P_{k,i}^\varepsilon$ como la posibilidad de que los componentes del arreglo estén más cerca el uno del otro que una distancia ε [67]:

$$P_{k,i}^\varepsilon = \frac{1}{2(\omega_2 - \omega_1)} \sum_{\substack{j=1 \\ \omega_1 < |i-j| < \omega_2}}^N \theta(\varepsilon - |X_{k,i} - X_{k,j}|) \quad 2.20$$

Donde $|i - j|$ representa la distancia euclidiana, y θ la función escalón unitario. ω_1 y ω_2 son dos cotas preestablecidas dependientes de la relación entre las señales.

Ahora $H_{i,j}$ refleja cuantas de las señales de los arreglos $X_{k,i}$, $X_{k,j}$ se “parecen” entre ellas [67].

$$H_{i,j} = \sum_{k=1}^M \theta(\varepsilon_{k,i} - |X_{k,i} - X_{k,j}|) \quad 2.21$$

Podemos ahora, definir un SL $S_{k,i,j}$ para cada canal K y cada pareja discreta de señales (i, j) como [67]:

$$|X_{k,i} - X_{k,j}| < \varepsilon_{k,i} : S_{k,i,j} \frac{H_{i,j} - 1}{M - 1} \quad 2.22$$

$$|X_{k,i} - X_{k,j}| \geq \varepsilon_{k,i} : S_{k,i,j} = 0 \quad 2.23$$

Ahora, luego de promediar se obtiene finalmente un SL total $S_{k,i}$ [67]:

$$S_{k,i} = \frac{1}{2(\omega_2 - \omega_1)} \sum_{\substack{j=1 \\ \omega_1 < |j-i| < \omega_2}}^N S_{k,i,j} \quad 2.24$$

El SL $S(K, i, j)$ es una medida de que tan fuertemente el canal K en el tiempo i está sincronizado con los otros $(M - 1)$ canales [67].

2.8 PERCENTAGE MODULATION ENERGY (PME)

En 2012 Falk et al. propusieron el *Percentage Modulation Energy* (PME) como una medida eficaz a la hora de caracterizar dinámicas asociadas a la EA. El PME está definido como el ratio al cuál cambia la modulación en amplitud de cada banda en un registro EEG, en pequeños periodos de tiempo (aprox. 5 segundos) [68].

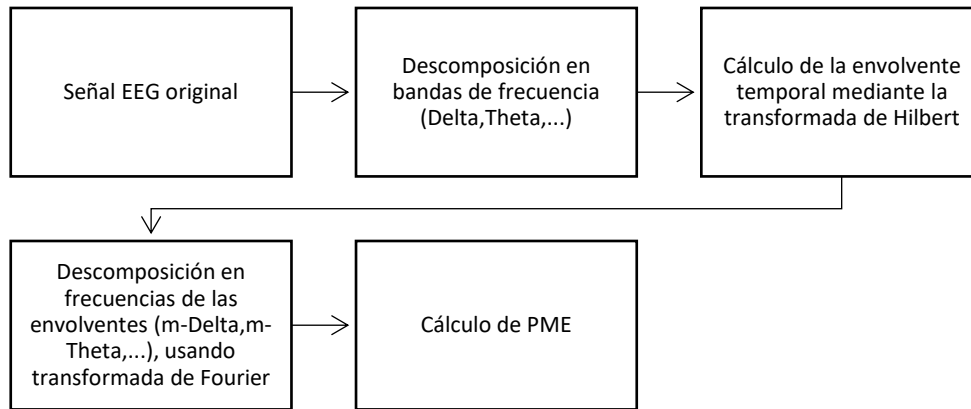


Figura 3. Procedimiento para calcular el PME.

De esta manera, el procedimiento para calcular el PME se muestra en la figura 3. El procedimiento inicia descomponiendo la señal EEG original $S(n)$ (donde n es la variable temporal discreta) en cinco señales $S_i(n)$ asociadas a las bandas: Delta: 0-4 Hz, Theta: 4-8 Hz, Alpha: 8-12 Hz, Beta: 12-30 Hz y Gamma: >50 Hz, donde $i = 1, \dots, 5$, representando a cada una de las bandas en el mencionado orden [68]. Posteriormente, la envolvente temporal $e_i(n)$ de cada $S_i(n)$ es calculada mediante la transformada de Hilbert, siendo la magnitud de la señal compleja $\tilde{S}_i(n)$, donde [68]:

$$\tilde{S}_i(n) = S_i(n) + j\mathcal{H}\{S_i(n)\} \quad 2.25$$

Siendo $\mathcal{H}\{\cdot\}$ la transformada de Hilbert. De esta manera, la magnitud de la señal $e_i(n)$ está dada por [68]:

$$e_i(n) = \sqrt{S_i(n)^2 + j\mathcal{H}\{S_i(n)\}^2} \quad 2.26$$

Posteriormente, sobre cada envolvente $e_i(n)$ se aplica una ventana *Hamming* de cinco segundos con un 90% de solapamiento, para obtener una correcta resolución espacio-temporal. A estas nuevas señales $e_i(n)$ divididas por ventanas m , se les llamará $e_i(m, n)$ [68]. La representación de la modulación espectral de la banda EEG i es dada entonces, por la transformada de Fourier $\mathcal{F}\{\cdot\}$ de la envolvente temporal ventaneada $e_i(m, n)$ [68], tal que:

$$E_i(m, f) = \mathcal{F}\{|e_i(m, n)|\} \quad 2.27$$

Donde f representa la frecuencia de modulación, las cuales estarán acompañadas por el prefijo m - (m-Delta, m-Theta, m-Alpha, m-Beta, m-Gamma) a diferencia de las bandas originales i (Delta, Theta, Alpha, Beta y Gamma), por propósitos de nomenclatura y claridad. Finalmente, al promediar la modulación espectral $E_i(m, f)$ de cada banda i sobre cada ventana m , obtenemos la representación promedio de la modulación espectral $\overline{\varepsilon_{i,j}}$ donde i representa la banda original, mientras j representa la banda de modulación [68].

De esta manera, el porcentaje de modulación de energía (PME), queda definido cómo [68]:

$$PME_{i,j} = \frac{\overline{\varepsilon_{i,j}}}{\sum_{i=1}^5 \sum_{j=1}^4 \overline{\varepsilon_{i,j}}} * 100\% \quad 2.28$$

Es importante aclarar que, por definición de la transformada de Hilbert, las envolventes encontradas $e_i(n)$ sólo pueden contener frecuencias (frecuencias de modulación) hasta la frecuencia máxima de la señal original $S(n)$ (teorema de Bedrosian [69], [70]). En este orden de ideas, Gamma podrá modular todas las bandas, mientras que Delta sólo podrá modularse a sí misma [68].

2.9 MÁQUINAS DE SOPORTE VECTORIAL (SVM)

Las máquinas de soporte vectorial son una metodología de aprendizaje de máquina desarrollada principalmente en la década de 1990 por Vladimir Vapnik [71]–[73]. Originalmente pensadas para clasificaciones lineales y binarias (únicamente entre dos grupos), posteriores modificaciones permitieron la aplicación del concepto en clasificaciones múltiples y en regresiones [74].

2.9.1 MAXIMAL MARGIN CLASSIFIER

La idea tras las máquinas de soporte vectorial se basa en concepto de *Maximal Margin Classifier* [74]. En un espacio P -dimensional un hiperplano está definido como una entidad con $P-1$ dimensiones, por ejemplo, si se tiene un espacio de tres dimensiones un hiperplano está definido como una entidad bidimensional. De esta manera, el hiperplano está definido como [74]:

$$\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p = 0 \quad 2.29$$

Donde $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ son parámetros dados. De esta manera, cualquier vector $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)^T$ de P dimensiones que cumpla (25), pertenecerá al hiperplano [74]. Note que el hiperplano definido divide el espacio P -dimensional en dos. De esta

manera, los puntos que cumplan:

$$\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p > 0 \quad 2.30$$

Se encontrarán de un lado del hiperplano, mientras que los puntos que cumplan:

$$\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p < 0 \quad 2.31$$

Se encontrarán del otro lado del plano. Así, resulta sencillo determinar la posición de un vector X en el espacio P -dimensional con respecto al hiperplano (si X se encuentra del lado 'izquierdo' o del lado 'derecho' del hiperplano), reemplazando X en (25) y observando el signo obtenido al lado izquierdo de la expresión [74].

Ahora, suponiendo que tenemos una matriz $N \times P$ X que consiste en N muestras de entrenamiento (X_1, X_n) de dimensión P , así [74]:

$$X = \left[X_1 = \begin{pmatrix} X_{11} \\ \vdots \\ X_{1p} \end{pmatrix}, \dots, X_N = \begin{pmatrix} X_{N1} \\ \vdots \\ X_{Np} \end{pmatrix} \right] \quad 2.32$$

Donde cada una de las X_N muestras (u observaciones) pertenece a una de dos clases $(Y_1, \dots, Y_N \in \{+1, -1\})$. Considere también una muestra o vector de prueba X_*

tal que $X_* = \begin{pmatrix} X_{*1} \\ \vdots \\ X_{*p} \end{pmatrix}$. El objetivo del algoritmo es entonces usar las muestras de

entrenamiento X para encontrar un hiperplano óptimo que clasifique correctamente la muestra de prueba X_* [74] (figura 4).

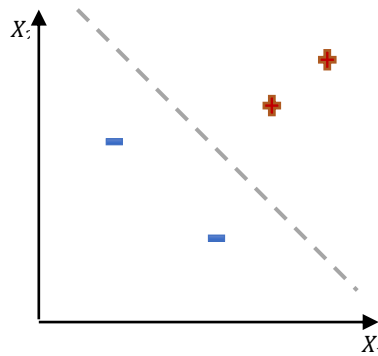


Figura 4. Hiperplano que separa las muestras X en las clases $\{+1$ (rojo), -1 (azul)}. En este caso, la dimensión del espacio $P = 2$, el número de muestras $N = 4$, y el hiperplano de separación corresponde a una entidad de dimensión 1 ($P - 1$), es decir, una recta.

De esta manera, una vez encontrado un hiperplano $f(X)$ óptimo, donde el subíndice i representa una muestra cualquiera ($1 \leq i \leq N$), tal que [74]:

$$f(X) = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip} \quad 2.33$$

Teniendo en cuenta que $Y_1, \dots, Y_N \in \{+1 \text{ (rojo)}, -1 \text{ (azul)}\}$ y tomando (26) y (27), se tiene que el hiperplano $f(X)$ cumple con [74]:

$$f(X) = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip} > 0 \text{ si } Y_i = 1 \quad 2.34$$

$$f(X) = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip} < 0 \text{ si } Y_i = -1 \quad 2.35$$

Ahora, equivalente a (30) y (31) tenemos que [74]:

$$Y_i(\beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}) > 0 \quad \forall Y_i \in \{+1, -1\} \quad 2.36$$

Así, al evaluar una muestra de prueba X_* basta con evaluar $f(X_*)$, clasificando la muestra en -1 o 1 dependiendo del signo de la expresión, positivo para 1 y negativo para -1 (ecuaciones 2.34 y 2.35) [74].

La magnitud de la expresión $f(X_*)$ también resulta de utilidad, evaluando $|f(X_*)|$ es posible determinar qué tan cerca o lejos se encuentra la muestra X_* del hiperplano. Así, si $|f(X_*)| \gg 0$ ó $|f(X_*)| \ll 0$ indica que la muestra X_* se encuentra alejada del hiperplano y por lo tanto es posible estar seguro de su clasificación. Sin embargo, si $|f(X_*)| \approx 0$, indica que la muestra X_* se encuentra cerca al hiperplano, aumentando la posibilidad de una clasificación errada [74].

Sin embargo, dado el caso es posible (y probable) que más de un hiperplano cumpla la condición de separar correctamente las muestras X en las clases $\{-1, 1\}$ (figura 5a). Por este motivo, es útil definir un parámetro de optimización que permita la selección del hiperplano que mejor se adapte a la topología de los datos [74].

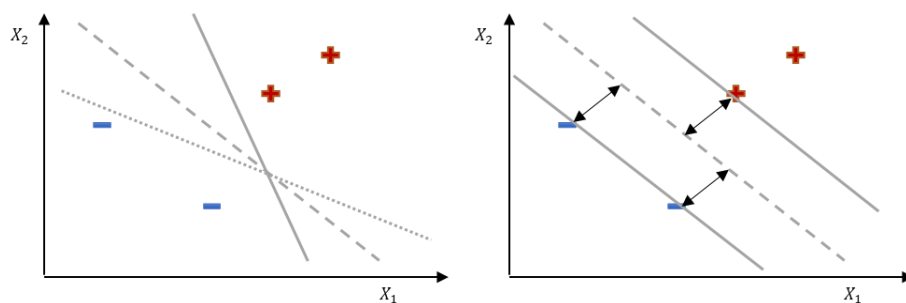


Figura 5. (izq.) Distintos hiperplanos (líneas grises) que cumplen la condición de

separar correctamente las muestras X en las clases $\{+1$ (rojo), -1 (azul)}. b (der.)
 Hiperplano óptimo (línea gris punteada) de margen máximo (flechas negras).

El *margen* de un hiperplano dado es definido entonces como la distancia perpendicular mínima entre todas las muestras X_i del conjunto de entrenamiento X , y el hiperplano de separación (figura 5b). De esta manera, el hiperplano $f(X)$ que mejor se adapte a la topología de los datos o hiperplano óptimo, estará definido como el hiperplano con el mayor margen, es decir, el hiperplano con la máxima distancia mínima entre todas las muestras X_i y $f(X)$. El hiperplano seleccionado será entonces el *Maximal Margin Hiperplane* (u *Optimal Margin Hiperplane*) [74].

Es posible entonces, clasificar una muestra de prueba X_* usando el *Maximal margin Hiperplane*, que el margen máximo observado en las muestras de entrenamiento esté presente de igual forma en las muestras de prueba. Este procedimiento es definido entonces, como *Maximal Margin Classifier* [74].

Teniendo en cuenta el concepto de margen máximo, un vector de soporte está definido como aquella muestra $X_i \in X$ sobre la cual se calcula el margen (muestras asociadas a las flechas negras en la figura 5b), debido a que ayudan a construir el hiperplano $f(X)$ (posteriormente se encontrará que el hiperplano $f(X)$ puede ser calculado usando únicamente los vectores de soporte) [74].

El proceso de encontrar el hiperplano óptimo desde un conjunto de N muestras de dimensión $P \in X$ asociadas a las etiquetas $Y_1, \dots, Y_N \in \{+1, -1\}$ puede resumirse solucionando el problema de optimización:

$$\max_{\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p, M} M \quad 2.37$$

Sujeto a

$$\sum_{j=1}^P \beta_j^2 = 1, \quad 2.38$$

$$Y_i(\beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}) > M \quad \forall i = 1, \dots, N \quad 2.39$$

Donde M representa el margen del hiperplano. De esta manera, deseado maximizar el margen M , las condiciones (34) y (35) aseguran que cada muestra se encuentre del 'lado' correcto del hiperplano, a una distancia mínima de M [74]. De esta manera, optimizando el margen M encontrando los parámetros $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p$ correctos es posible encontrar el hiperplano deseado [74].

Es importante notar que $f(X)$ siempre generará una clasificación lineal [74]. Sin embargo, en algunos casos una separación lineal de *todas* las muestras no es posible. En estos casos no es posible encontrar un hiperplano optimizando (33),

(34) y (35) en donde $M > 0$. Incluso si el hiperplano deseado existe, puede haber situaciones en las que un hiperplano que clasifique correctamente *todas* las muestras no es deseado. Un hiperplano que clasifique correctamente todas las muestras puede estar basado en un margen peligrosamente pequeño ($\gg M$), provocando una hipersensibilidad del modelo a muestras atípicas (una sola muestra puede cambiar dramáticamente el modelo obtenido), llevando a un posible sobrentrenamiento (*overfitting*) y a una alta varianza del modelo [74].

2.9.2 SUPPORT VECTOR CLASSIFIER

Ya sea porque la topología de las muestras no permite una clasificación lineal o porque el margen M obtenido es demasiado pequeño, en algunas ocasiones puede ser beneficioso considerar un hiperplano que clasifique *casi* todas las muestras correctamente, buscando [74]:

- Ganar robustez ante muestras individuales y datos atípicos.
- Clasificar de manera más confiable (mayor M) las muestras restantes.
- Disminuir la varianza del modelo y el riesgo de sobrentrenamiento.

El procedimiento resultante de modificar el algoritmo *Maximal Margin Classifier*, el cual permite un intercambio entre *bias* (precisión final del modelo) y varianza (asociada a un posible sobrentrenamiento e hipersensibilidad a datos individuales y atípicos) es llamada *Support Vector Classifier* o *Soft Margin Classifier*.

De esta manera, el *Support Vector Classifier* usa el mismo principio de clasificación visto en el *Maximal Margin Classifier* (ecuaciones 2.34, 2.35 y 2.36) basado en el margen de clasificación, sin embargo, el proceso mediante el cual se encuentra el hiperplano permite la clasificación incorrecta de algunas muestras. Así, modificando las ecuaciones 2.37, 2.38 y 2.39 para adaptarlas al nuevo concepto, tenemos [74]:

$$\max_{\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p, M} M \quad 2.40$$

Sujeto a:

$$\sum_{j=1}^P \beta_j^2 = 1, \quad 2.41$$

$$Y_i(\beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_p X_{ip}) > M(1 - \epsilon_i) \quad \forall i = 1, \dots, N \quad 2.42$$

$$\sum_{i=1}^N \epsilon_i \leq C \quad 2.43$$

Donde M representa el margen del hiperplano. Las variables $\epsilon_1, \dots, \epsilon_i, \dots, \epsilon_N$ son variables no negativas que permiten flexibilizar la posición de una muestra i , así, si

$\epsilon_i = 0$ la muestra se encuentra en el lado correcto del hiperplano, si $\epsilon_i > 0$ la muestra se encuentra del lado correcto del hiperplano, pero más allá del margen establecido, y si $\epsilon_i > 1$ la muestra se encuentra del lado equivocado del hiperplano [74]. La variable no negativa C es un parámetro no negativo ingresado al algoritmo que acota el valor general de las variables $\epsilon_1, \dots, \epsilon_i, \dots, \epsilon_N$, limitando así qué tan flexible será el modelo con las muestras mal clasificadas [74]. Es importante anotar que el valor C puede ser despejado al lado izquierdo de la ecuación 2.43, lo cual es computacionalmente conveniente a la hora de optimizar 2.36 – 2.39, de esta manera el valor C real ingresado en la mayoría de algoritmos SVM corresponde a un valor $C' = \frac{1}{C}$ [75].

2.9.3 TRUCO DEL KERNEL Y SVM

Las metodologías mencionadas hasta ahora permiten el cálculo de un margen de decisión óptimo. Este margen es, sin embargo, lineal. En el caso dado de que la topología de los datos analizados sea intrínsecamente no lineal, los modelos analizados hasta este punto no podrán arrojar resultados satisfactorios [74]. De esta manera, una ampliación a la metodología *Support Vector Classifier* es requerida para casos no lineales [74]. Las SVM son entonces una modificación del modelo visto en 8.8.2, la cual adiciona el concepto de *Kernel* [74].

Para estudiar el concepto de Kernel, es necesario estudiar la solución de optimización requerida para resolver las ecuaciones 2.40 – 2.43. Al solucionar las mencionadas ecuaciones (usando por ejemplo multiplicadores de Lagrange [75]), se observa que el hiperplano $f(X)$ óptimo depende, en general, únicamente del producto interno de dos muestras X_i y $+X_{i^*}$, así [74]:

$$\langle X_i, X_{i^*} \rangle = \sum_{j=1}^P X_{ij} X_{i^*j} \max_{\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p, M} M \quad 2.44$$

Donde el índice j está asociado a los respectivos elementos de los vectores X_i y $+X_{i^*}$. El hiperplano $f(X)$ estaría definido entonces como [74]:

$$f(X) = \beta_0 + \sum_{i=1}^N \alpha_i \langle X_{ij} X_{i^*j} \rangle \quad 2.45$$

Donde cada α_i está asociado a una muestra X_i distinta. Para calcular los índices α_i y β_0 únicamente es necesario el producto interno $\langle X_i, X_{i^*} \rangle$ entre cada una de las muestras de entrenamiento. Así, al definir una función K como el producto punto entre dos muestras encontramos que es posible reducir la ecuación 2.45 a [74]:

$$K(X_i, X_{i^*}) = \sum_{j=1}^P X_{ij} X_{i^*j} \quad 2.46$$

$$f(X) = \beta_0 + \sum_{i=1}^N \alpha_i K(X_i, X_{i*}) \quad 2.47$$

La función K es entonces, la función Kernel. El Kernel le permite al modelo realizar clasificaciones no lineales implementando un Kernel definido como el producto punto en otro espacio [74]. De esta manera, si se desea un modelo polinomial, sólo es necesario usar un Kernel definido como el producto punto en un espacio polinomial [74]. La implementación del Kernel le permite al modelo usar hiperplanos lineales en determinados espacios, que al trasladarlos al espacio original de las muestras resultan en márgenes de decisión no lineales [74]. El uso del Kernel, junto al hecho de que los índices α_i sólo son distintos a cero en el caso de que la muestra X_i sea un vector de soporte, le permiten a las SVM realizar optimizaciones computacionalmente eficientes [74].

2.10 K-NEAREST NEIGHBORS

Los orígenes de los *K-Nearest Neighbors* (KNN) o K vecinos más cercanos se remontan por lo menos hasta 1951 [76]. Es una sencilla metodología de aprendizaje de máquina que no requiere un modelo previo al cual adaptarse, a diferencia de metodologías similares como el clasificador Bayesiano [75]. De esta manera, la metodología KNN se basa en clasificar una muestra desconocida dependiendo de la clase a la cuál pertenecen sus vecinos, calculando la distancia entre una muestra desconocida X_* y todas las muestras X_i pertenecientes a un conjunto de entrenamiento \mathbf{X} tal que [75]:

$$\mathbf{X} = \left[X_1 = \begin{pmatrix} X_{11} \\ \vdots \\ X_{1p} \end{pmatrix}, \dots, X_N = \begin{pmatrix} X_{N1} \\ \vdots \\ X_{Np} \end{pmatrix} \right] \quad 2.48$$

Donde P representa la dimensión del espacio trabajado (es decir, el número de características o predictores que tiene una muestra dada), y N el número de muestras de entrenamiento disponibles. Luego de calcular las distancias, las K muestras X_k más cercanas a la muestra problema X_* son seleccionadas del conjunto de entrenamiento \mathbf{X} . Así, X_* será asignada al grupo con mayor cantidad de integrantes entre las K muestras X_k . En caso de que dos grupos presenten el mismo número de integrantes dentro de las K muestras (o vecinos) más cercanas, K será asignada al azar a uno de estos grupos [75].

El valor asignado a K es de elevada importancia a la hora de definir el modelo [74], [75]. Así, un modelo entrenado $K = 1$ (seleccionando únicamente el vecino mas cercano) tenderá a presentar poco bias en entrenamiento, sin embargo, su varianza será alta [74], [75]. A medida que el valor de K aumenta, el modelo se suaviza, generando márgenes de decisión cada vez más lineales [74].

Junto con el valor K , el tipo de distancia usada influye en gran medida el modelo obtenido [75]. Hay distintas maneras de calcular la distancia o la diferencia entre dos muestras X_i de dimensión P [77] Así, cualquier tipo de distancia $dist(A, B)$ entre cualquier punto A y B debe cumplir las siguientes condiciones [77]:

- Si $A = B$, $dist(A, B) = 0$. En otras palabras, la distancia entre un punto consigo mismo es cero.
- $dist(A, B) = dist(B, A)$. En otras palabras, la distancia entre A y B es igual a la distancia entre B y A .
- Para cualquier conjunto de puntos A, B, C , $dist(A, B) \leq dist(A, Z) + dist(Z, B)$. También llamada inequidad triangular, esta condición se basa en la noción intuitiva de que la distancia más corta entre dos puntos es una línea recta.

Así, distintas formas de medir la distancia entre dos puntos se han establecido, siendo la más conocida la distancia euclidiana, sin embargo, otras distancias populares son la distancia manhattan o la distancia coseno [77].

2.11 ÁRBOLES DE DECISIÓN (DTC)

Los Árboles de Decisión son una metodología de aprendizaje de máquina basada en la estratificación o segmentación de un espacio de características en distintas regiones, de forma que una muestra problema perteneciente a una región dada R_i será clasificada dentro del grupo con más muestras de entrenamiento dentro de la región R_i [74].

Así, sea X un conjunto de entrenamiento tal que:

$$X = \left[X_1 = \begin{pmatrix} y_{11} \\ \vdots \\ y_{1P} \end{pmatrix}, \dots, X_N = \begin{pmatrix} y_{N1} \\ \vdots \\ y_{NP} \end{pmatrix} \right] \quad 2.49$$

Donde P representa la dimensión del espacio trabajado (es decir, el número de características o predictores que tiene una muestra dada), y N el número de muestras de entrenamiento disponibles. La figura 6 muestra un árbol de decisión genérico generado a partir de X y las regiones generadas.

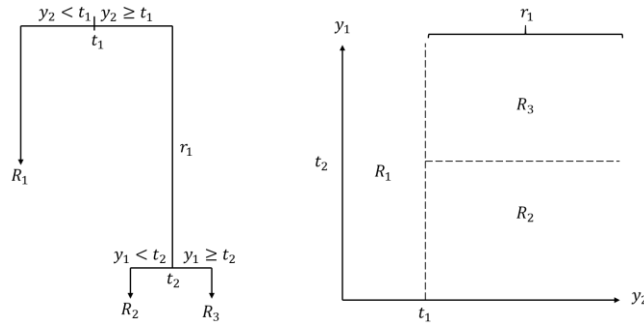


Figura 6. (izq.). Árbol de decisión genérico generado a partir del conjunto de entrenamiento X . (der.). Regiones generadas al crear el árbol de decisión con el conjunto de entrenamiento X .

Dónde $R_1, R_2, \dots, R_j, \dots, R_J$ son llamados nodos terminales u hojas (la figura 6, por propósitos ilustrativos sólo presenta 3, es decir $J = 3$). Los márgenes t_k ($k = 1, \dots, K$) en los cuales se divide el espacio de características (en subregiones r_i) son llamados nodos internos. De esta manera, para la clasificación de una muestra problema X_* entre un conjunto de grupos dado, el árbol de decisión le asignará a X_* un grupo dependiendo de en qué región R_j se encuentre [74].

2.11.1 PARTICIÓN BINARIA RECURSIVA

Sin embargo ¿cómo se construyen las regiones $R_1, R_2, \dots, R_j, \dots, R_J$ de manera óptima?, teniendo en cuenta que la cantidad de valores que puede asumir un margen t_k dado es alta, la cantidad de regiones posibles R_j también lo es [74]. De esta manera, la Partición Binaria Recursiva (*Recursive Binary partition*) es un algoritmo voraz *top-down* (*top-down greedy algorithm*) el cual busca encontrar la mejor distribución de regiones R_j de forma óptima [74]. La meta del algoritmo es entonces, encontrar un conjunto de regiones R_j con el menor *error* posible, dividiendo el espacio de características sucesivamente en dos subregiones óptimas, hasta cumplir un criterio dado [74]. Los tipos de *error* más populares son tratados en la sección 2.11.2. Es posible resumir la Partición Binaria Recursiva en los siguientes pasos [74]:

1. Seleccionar la característica y_p y el margen t_k que dividan el espacio de características en las subregiones $r_2 = \{\mathbf{X} | y_p < t_k\}$; y $r_3 = \{\mathbf{X} | y_p \geq t_k\}$ que impliquen una mayor reducción del *error* con respecto a r_1 (espacio completo de características). Esto se hace considerando todos los posibles márgenes t_k para cada una de las características y_p que minimicen la expresión:

$$\text{error } r_1 = \text{error } r_2 + \text{error } r_3 \quad 2.50$$

2. Repetir el paso 1, dividiendo esta vez r_1 y r_2 cada una en dos subregiones r_i tal que la reducción del *error* con respecto a r_1 y r_2 sea máxima.
3. Repetir el paso anterior para cada r_i generada hasta cumplir un criterio dado,

como un número máximo de n muestras en cada r_i , o una profundidad (número máximo de subdivisiones necesarias para llegar a un nodo terminal u hoja) dada. De esta manera, las regiones $R_1, R_2, \dots, R_j, \dots, R_J$ estarán definidas como las r_i , regiones finales.

Es importante anotar que la Partición Binaria Recursiva puede ser propensa al sobreentrenamiento, por ejemplo, definiendo una región R_j para cada muestra de entrenamiento [74]. Debido a esto, las condiciones o criterios mencionados en el paso tres cobran vital importancia [74].

2.11.2 TIPOS DE ERROR USADOS

La forma más intuitiva de evaluar la eficiencia o el *error* de cada región o del árbol total, es evaluar el número de muestras que no pertenezcan a la clase más común en una región R_j dada (debido a que la clasificación de una muestra problema X_* dependerá de la clase más común en la región en cuestión). Este porcentaje es llamado ratio de error de clasificación (*classification error rate*), y es multiplicado por la fracción de las muestras totales que ocupan la región R_j para obtener el error en dicha región. El error total del árbol de decisión podrá ser evaluado como la suma de los errores de todas las regiones R_j [74].

Aun si el ratio de error de clasificación es una buena medida del error total del árbol, no es lo suficientemente sensible a la hora de aplicar la Partición Binaria Recursiva. Por esto, al construir el árbol de decisión suelen usarse el índice GINI o la entropía, mientras que el ratio de error de clasificación se reserva para el error total del árbol. Así, el índice GINI y la entropía están definidos como [74]:

$$GINI = \sum_{c=1}^C \widehat{p}_{jc}(1 - \widehat{p}_{jc}) \quad 2.51$$

$$ENTROPY = \sum_{c=1}^C \widehat{p}_{jc} \log(1 - \widehat{p}_{jc}) \quad 2.52$$

Para una clasificación entre C clases, donde \widehat{p}_{jc} representa la proporción de las muestras de entrenamiento en la j -ésima región, que pertenecen a la c -ésima clase. Ambos índices tomarán valores pequeños en el caso de que \widehat{p}_{jc} se acerque a cero o a uno, es decir, a medida que la región R_j aumenta su homogeneidad (número de muestras dentro de la región que pertenecen a una misma clase) [74].

2.12 BOSQUES ALEATORIOS (RANDOM FOREST)

Incluso si la alta interpretabilidad de los árboles de decisión vistos en 8.10 los hace una opción atractiva, este tipo de procedimientos tiende a presentar una alta

varianza [74]. Esto significa que cambiar un poco el conjunto de entrenamiento puede llevar a dramáticos cambios en el modelo. Siendo la alta varianza una propiedad no deseada en modelos de clasificación, distintas estrategias se han considerado para disminuir la varianza asociada a los árboles de decisión [74].

Así, considere un conjunto de muestras independientes X_1, X_2, \dots, X_N , cada una con varianza σ^2 , la varianza del promedio \bar{X} de las observaciones es σ^2/N . Note entonces que promediar un conjunto de observaciones reduce su varianza [74]. Este concepto puede ser aplicado a metodologías de clasificación, teniendo un conjunto de entrenamiento X como el definido en la ecuación 2.49, es posible dividir X en B subconjuntos de entrenamiento independientes X_1, X_2, \dots, X_B y entrenar B modelos independientes $f(X)_1, f(X)_2, \dots, f(X)_B$ con cada uno de los subconjuntos mencionados. De esta manera, promediar (o usar la 'mayoría de voto' en el caso de clasificación) para disminuir la varianza asociada a un solo modelo, y aumentar la eficacia de la clasificación [74].

La metodología mencionada, pese a ser teóricamente posible, presenta problemas al pasar a la práctica. Esto se debe a que usualmente no es posible tener conjuntos de entrenamiento tan grandes como para dividirlo en B subconjuntos. La metodología *Bootstrap* surgió como una posible respuesta a este problema, consistiendo en generar B subconjuntos de N muestras a partir de un conjunto X , teniendo en cuenta que para cada subconjunto generado una o más muestras aleatorias X_i pueden estar repetidas una o mas veces. Así, al generar B subconjuntos *Bootstrap* diferentes (cada subconjunto tendrá N muestras, sin embargo, las muestras repetidas y la cantidad de repeticiones serán distintas en cada uno) es posible entrenar B modelos distintos $f(X^*)_1, f(X^*)_2, \dots, f(X^*)_B$ a partir de un conjunto de entrenamiento X de tamaño aceptable, donde X_i^* es una muestra *Bootstrap* [74].

A esta metodología se le conoce como *Bagging (Bootstrap AGGregate)*, pese a estar definida para cualquier tipo de modelo, es ampliamente usada con los árboles de decisión. Ahora, es importante notar que en la definición del *Bagging* los B modelos $f(X^*)_1, f(X^*)_2, \dots, f(X^*)_B$ a promediar deben ser independientes para lograr una redacción eficaz en la varianza. Ahora, usar árboles de decisión sobre subconjuntos *Bootstrap* no siempre genera modelos independientes, disminuyendo el beneficio agregado sobre la varianza [74].

La metodología de bosques aleatorios busca desacoplar los modelos $f(X^*)_1, f(X^*)_2, \dots, f(X^*)_B$, haciéndolos más independientes entre si [74]. Así, los bosques aleatorios están definidos para el caso de que los modelos usados en *Bagging* sean árboles de decisión. Al construir cada uno de los B árboles, al llegar a cualquier nodo intermedio, un subconjunto aleatorio M de las P ($M < P$) características (o predictores) disponibles será elegido para la elección del margen. Así, cada uno de los árboles construidos contará únicamente con M de las P características totales. La metodología de bosques aleatorios asegura que cada árbol creado sea lo suficientemente distinto del resto como para que la ganancia

obtenida al promediarlos sea considerable [74].

2.13 BOOSTING

Originalmente postulada para clasificaciones binarias, y posteriormente generalizada para clasificaciones múltiples y regresiones [74]. La idea central del *Boosting*, al igual que el *Bagging*, es usar un conjunto de clasificadores débiles (generalmente árboles de decisión, sin embargo, la metodología está definida para cualquier clasificador) para mejorar el rendimiento a comparación de usar un solo clasificador [74]. Sin embargo, a diferencia del *Bagging*, en la metodología *Boosting* los clasificadores usados no son entrenados independientemente con conjuntos *Bootstrap*, son entrenados en serie, en donde el clasificador $m + 1$ se centrará en clasificar las muestras que no pudieron ser correctamente clasificadas por el algoritmo M [74].

2.13.1 ALGORITMO ADA BOOST

Así, en 1997 Freund and Schapire propusieron la primera versión del Ada Boost, "AdaBoost.M1." [78]. Considere un problema de clasificación binaria, en donde la salida $Y \in \{+1, -1\}$, dado un vector de características X , un clasificador $G(X)$ el cual le asigna una clase al vector X (+1 ó -1) presenta un error de entrenamiento de la forma [74]:

$$\overline{err} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N I(y_i \neq G(x_i)) \quad 2.53$$

Donde N es el número de muestras de entrenamiento disponibles. Así, el objetivo del algoritmo es aplicar el clasificador débil a distintas versiones modificadas de los datos de entrenamiento, realizando en cada iteración las muestras que no pudieron ser clasificadas en la iteración anterior, así, son generados un conjunto de clasificadores $G_m(x)$, $m = 1, 2, \dots, M$ [74].

De esta manera, la predicción de todos los modelos $G_m(x)$ se combinan mediante un voto mayoritario ponderado, dando como resultado al clasificador final [74]:

$$G(x) = \text{SIGN}\left(\sum_{m=1}^M \alpha_m G_m(x)\right) \quad 2.54$$

Dónde $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_m$ son parámetros que ponderan la importancia de cada uno de los modelos $G_m(x)$, y son calculados por el algoritmo *Boosting*, y tienen como objetivo darles mayor importancia a los modelos con mayor precisión [74].

Ahora, en cada iteración m , las distintas muestras de entrenamiento x_i ($i =$

$1, 2, \dots, N$) son ponderadas, buscando darles más importancia a los vectores clasificados erróneamente en la iteración anterior $m - 1$. Así, en la primera iteración ($m = 1$) los pesos $\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_N$ asociados a cada muestra x_i son todos fijados a $\omega_i = \frac{1}{N}$ [74]. Sin embargo, en la iteración m las muestras clasificadas incorrectamente por el modelo $G_{m-1}(x)$ tendrán un incremento en sus respectivos pesos ω_i , mientras que las muestras correctamente clasificadas tendrán una disminución en su peso [74].

Así, a medida que avanzan las iteraciones las muestras x_i difíciles de clasificar tendrán una influencia cada vez mayor (exponencial, como se verá a continuación) en los modelos posteriores [74]. El algoritmo *Ada Boost* puede ser resumido de la siguiente manera [74]:

1. Inicializar los pesos ω_i de cada muestra x_i tal que $\omega_i = \frac{1}{N}$, para $i = 1, 2, \dots, N$.
2. For $m = 1$ a M :
 - a. Entrenar clasificador $G_m(x)$ con las muestras de entrenamiento usando los pesos ω_i .
 - b. Calcular error, tal que: $error_m = \frac{\sum_{i=1}^N \omega_i I(y_i \neq G(x_i))}{\sum_{i=1}^N \omega_i}$.
 - c. Calcular $\alpha_m = \log((1 - error_m)/error_m)$.
 - d. Actualizar los pesos ω_i tal que $\omega_i = EXP[\alpha_m I(y_i \neq G(x_i))]$, para $i = 1, 2, \dots, N$.
3. $Salida = G(x) = SIGN[\sum_{m=1}^M \alpha_m G_m(x)]$.

2.13.2 GRADIENT BOOSTING (GBC)

Pese a que el enfoque paramétrico del *Ada Boost* ha resultado ser eficaz, recientemente el enfoque de optimización numérica *Gradient Boosting* ha despertado interés [74], [79]. La implementación original del algoritmo *Gradient Boosting* fue llamada MART (*Multiple Additive Regression Trees*) [74], y pese a que su demostración matemática está por fuera del enfoque del presente informe, puede ser resumido de la siguiente manera [74]:

1. Inicializar $f_0(x) = \arg \min_{\gamma} \sum_{i=1}^N L_k(y_i, \gamma)$.
2. For $m = 1$ a M :
 - a. For $i = 1, 2, \dots, N$, y $k = 1, \dots, K$: calcular: $r_{im} = -\left[\frac{\partial L_k(y_i, f(x_i))}{\partial f(x_i)}\right]_{f=f_{m-1}}$.
 - b. Entrenar un árbol de decisión a los objetivos r_{im} dadas las regiones terminales (hojas) $R_{jm}, j = 1, 2, \dots, J_m$.
 - c. For $j = 1, 2, \dots, J_m$ calcular: $\gamma_{jm} = \arg \min_{\gamma} \sum_{x_i \in R_{jm}} L_k(y_i, f_{m-1}(x_i) + \gamma)$.
 - d. Actualizar $f_m(x) = f_{m-1} + \sum_{j=1}^{J_m} \gamma_{jm} I(x \in R_{jm})$.

3. $Salida = f_{kM}(x), k = 1, 2, \dots, K.$

Dónde K representa el número de clases en la clasificación, y L una función de pérdida cualquiera, como la comúnmente usada *k-class multinomial deviance* [74]:

$$L(y, p(x)) = - \sum_{k=1}^K I(y = \mathcal{G}_k) \log p_k(x) \quad 2.55$$

3. OBJETIVOS DEL PROYECTO

3.1 GENERAL

Determinar el montaje mínimo de EEG requerido para clasificar con precisión mínima del 85% a sujetos portadores de la mutación PSEN-1 E280A de controles usando electroencefalografía cuantitativa.

3.2 ESPECÍFICOS

- Identificar características con alto poder de clasificación para enfermedad de Alzheimer a partir de EEG de mediana densidad.
- Implementar un flujo de procesamiento para la obtención de filtros espaciales en registros EEG usando análisis de componentes independientes.
- Evaluar el muestreo espacial mínimo requerido para implementar los filtros espaciales obtenidos por ICA usando la aproximación del filtro bipolar y laplaciano.

4. IDENTIFICAR CARACTERÍSTICAS CON ALTO PODER DE CLASIFICACIÓN PARA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER A PARTIR DE EEG DE MEDIANA DENSIDAD

4.1 INTRODUCCIÓN

Incluso en 1985 eran conocidos los efectos de la EA en las potencias asociadas a distintas bandas de frecuencia. En un estudio longitudinal de 2.5 años a pacientes con demencia senil tipo Alzheimer, Coben et al reportaron la disminución en los ritmos Alpha y Beta, contra el aumento en Theta y Delta, con la distinción de que los cambios en Alpha y Theta no se presentaron en sujetos sanos [80]. En 1999, Rodriguez et al analizaron 48 pacientes en distintos estadios de la enfermedad (*Global Deterioration Scale* de 3 a 5) frente a un grupo control de 44 sujetos, observando los cambios en potencia relativa de siete bandas de frecuencia (2–3.5, 4–5.5, 6–7.5, 8–9.5, 10–11.5, 12–13.5 y 14–22.5 Hz), encontrando un aumento generalizado de las bandas lentas, especialmente de 4 a 5.5 Hz y de 10 a 11.5 Hz, las cuales presentaron diferencias significativas ($P < 0.0001$) entre los pacientes y el grupo control [81].

En 2014 Wang et al analizó 14 pacientes con diagnóstico de probable EA frente a 14 sujetos sanos, concluyendo un aumento en la potencia asociada a la banda Theta, así como una disminución a la potencia asociada a Alpha, especialmente en regiones parietales, temporales y occipitales [82]. Por otro lado, en 2017 Ochoa et al analizó un grupo portadores asintomáticos de la mutación PSEN-1 E280A de Alzheimer familiar (ACr) (22 pacientes) y un grupo de portadores sintomáticos (DCL) de la misma mutación (20 pacientes) contra sus respectivos grupos de controles sanos (18 sujetos y 17 sujetos respectivamente), comparando la potencia espectral de las componentes neuronales obtenidas mediante gICA encontró diferencias significativas en Theta (disminución) y la subbanda de Alpha, Alpha-2 (aumento), especialmente en componentes parietoccipitales asociadas a la precuña. Ochoa concluye que es posible rastrear alteraciones en la potencia espectral en el área de la precuña para sujetos asintomáticos y pacientes de la mutación E280 de Alzheimer familiar, especialmente para las bandas Theta, Alpha-2 y el ratio Theta/Alpha-2 [45].

En 2018 Chai et al registraron 28 sujetos (8 pacientes diagnosticados con EA, 8 con DCL y 10 sujetos sanos), buscando distinguir entre pacientes con EA, DCL y sujetos sanos. Usando características como la densidad espectral de potencia (PSD) sobre distintas bandas, entre otras, encontraron resultados que permitían diferenciar entre los grupos, como el ratio Alpha/Theta en la zona frontal izquierda, el cual permitió diferenciar entre sujetos con DCL y sanos [83]

En resumen, al analizar la respuesta en potencia de distintos estados de la enfermedad se puede observar un aumento asociado a bandas lentas como Theta y una disminución en bandas más rápidas como Alpha, tanto para pacientes en DCL

como para aquellos con EA, presentando alta correlación con medidas de progresión clínica de la enfermedad. El aumento de la potencia asociada a las bandas lentas y la disminución de su equivalente en bandas rápidas (conocido también como ralentización), parece ser, sin embargo, un fenómeno asociado a las etapas clínicas de la enfermedad, presentándose el efecto opuesto en etapas preclínicas, en un mecanismo no lineal posiblemente compensatorio [45], [84].

Por otro lado, distintos estudios han analizado el comportamiento de la conectividad cerebral funcional en distintas fases de la EA usando medidas como el índice SL. En 2003 Stam et al usaron un montaje de 21 canales EEG referenciados al promedio para registrar 10 pacientes con EA, 17 diagnosticados con DCL y 20 sujetos los cuales presentaban quejas de memoria subjetivas (MS), encontrando una disminución importante en la sincronía en el rango de frecuencias de 14 a 22 Hz en pacientes con EA, a comparación con el grupo DCL y MS. Además de encontrar correlación entre la sincronía de las frecuencias bajas de la banda Beta con el puntaje de la prueba cognitiva *Mini-Mental* (Mini-Mental State Examination, MMSE). Finalmente, asociaron la disminución en sincronía en la banda Beta con los estadios tempranos de la EA [85].

Posteriormente, en 2015, Li et al registraron 15 pacientes diagnosticados con EA y 15 controles en estado de reposo con ojos cerrados, usando una configuración de EEG de 16 canales. Li, encontró los coeficientes SL para ambos grupos en la banda Alpha (8-13 Hz), obteniendo así matrices de conectividad, las cuales luego de aplicar un margen T fueron interpretadas como grafos binarios. El estudio encuentra diferencias significativas entre ambos grupos, al evaluar la eficiencia global de los grafos obtenidos, para la banda Alpha, en valores $T = 0.06$ y 0.07 , sugiriendo una disminución en la conectividad de los pacientes con EA [86].

En 2016 Babiloni et al revisaron los resultados de dieciocho artículos comprendidos entre 1998 y 2010, en los cuales se analizó la conectividad cerebral en pacientes con EA y con deterioro cognitivo leve (DCL) mediante registros EEG en estado de reposo y ojos cerrados. Babiloni encontró que alteraciones en la conectividad cerebral (por ejemplo, disminución de índices SL en las bandas Delta, Alpha y Theta en pacientes con EA), tanto funcional como efectiva, eran comunes para pacientes con EA y DCL a lo largo de múltiples redes neuronales (por ejemplo, frontoparietales y fronto-temporales). En general diversos estudios han evidenciado la disminución en la conectividad en distintas bandas para distintos estados de la enfermedad, Babiloni sugiere que las alteraciones en conectividad podrían reflejar anomalías en la neuroplasticidad cerebral para redes neuronales de largo alcance, especialmente frontoparietales y frontotemporales [87].

Finalmente, diferencias en la modulación de amplitud de distintas bandas también han sido registradas con anterioridad en distintas etapas de la enfermedad. En 2013, Fraga et al. analizaron 76 registros (27 controles sanos, 27 pacientes diagnosticados con EA leve y 22 diagnosticados con EA moderada) EEG en estado de reposo y ojos cerrados [88]. Usando PME, Fraga descubrió diferencias significativas entre los grupos, resaltando la desaparición de m-Delta sobre la banda

Beta al analizar los grupos EA leve y EA moderado, la relación directa de la modulación m-Delta de la banda Theta con el aumento de la severidad de la enfermedad y la capacidad de m-Delta sobre la banda Beta de discriminar entre controles sanos y pacientes con EA leve [88]. Fraga analiza la disminución de m-Delta sobre Beta al observar los grupos EA leve y EA moderado, asociándola posiblemente a comportamientos relacionados con impedimentos del lóbulo frontal como la falta de miedo y alteraciones conductuales [89], [90], usualmente encontrados en estados avanzados de la EA [91]. Finalmente, Fraga relaciona el comportamiento de m-Delta sobre Theta inicialmente occipital (controles sanos contra EA leve) y luego generalizado (EA leve contra EA moderada) con las elevadas concentraciones occipitales de proteína beta amiloide encontradas en pacientes con EA [92], aclarando que se requieren más estudios y un mayor número de sujetos para sacar conclusiones definitivas.

4.2 METODOLOGÍA

El proceso para encontrar las diferencias significativas entre los grupos ACr y NonCr usando las características seleccionadas consta de cuatro procedimientos generales: obtención de datos, filtrado y preprocesamiento, extracción de características y análisis estadístico.

4.2.1 OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos serán extraídos de una base de datos proporcionada por el Grupo de Neuropsicología y Conducta de la Universidad de Antioquia (GRUNECO), siendo adquiridos y analizados de acuerdo con lo estipulado por el Comité de Bioética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (acta no. 010, código F-017-00). Cada registro pertenece a uno de dos grupos: NonCr (33 no portadores de la mutación PSEN-1 E280A, o controles), ACr (27 portadores de la mutación PSEN-1 E280A asintomáticos), para un total de 60 sujetos.

Los participantes fueron diagnosticados por personal médico calificado, teniendo como criterios de inclusión la genotipificación para PSEN1 y un estatus cognitivo saludable de acuerdo al criterio médico y neuropsicológico (protocolo de evaluación neuropsicológica del Grupo de Neurociencias de Antioquia) [93]. Sujetos con consumo de sustancias psicoactivas, neuroepilépticos o enfermedades neuropsiquiátricas que pudiesen alterar los registros electroencefalográficos. Todos los investigadores eran ciegos al estatus genético de los participantes. Los datos sociodemográficos pueden ser vistos en la tabla 1.

Tabla 1. Datos sociodemográficos de la población, formato Media \pm Desviación estándar.

	ACr	NonCr
N	27	33
Edad	32.4 \pm 5.8	32.7 \pm 5.8
Genero (M/F)	11/16	13/20
Escolaridad (años)	10.8 \pm 2.9	13.2 \pm 2.6

Habiendo sido registrados dentro de una jaula de Faraday, los datos fueron tomados en estado de reposo durante cinco minutos con ojos cerrados (CE), bajo la indicación de relajarse y controlar el movimiento, no se permitió el ingreso de objetos metálicos ni dispositivos móviles a la jaula de Faraday. Los registros fueron realizados usando un electroencefalógrafo Neuroscan SynAmps 2™ con frecuencia de muestreo de 1 KHz, e implementando un casco Electrocap de 58 canales con distribución internacional 10-10 (Figura 7).

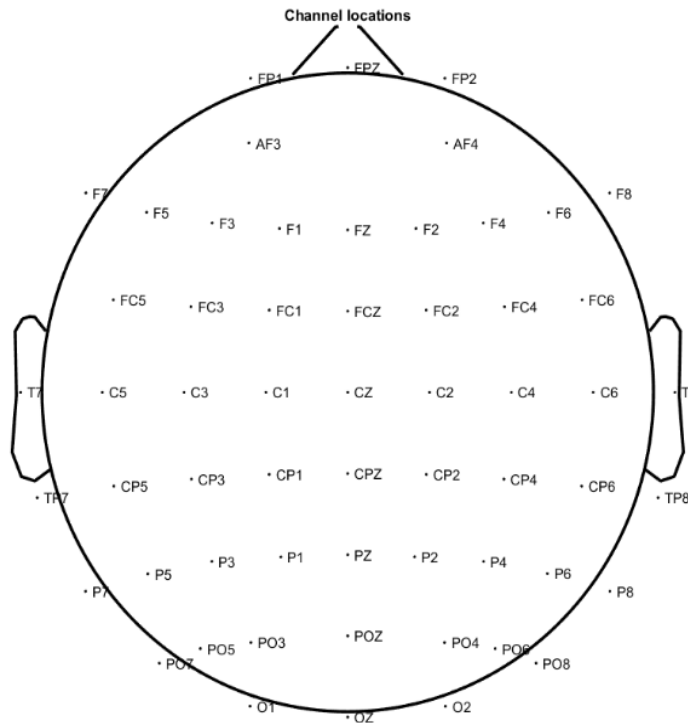


Figura 7. Configuración de electrodos usada.

4.2.2 PREPROCESAMIENTO Y FILTRADO

Para un correcto análisis de la información las señales EEG obtenidas fueron preprocesadas eliminando el ruido (artefactos) tanto de naturaleza biológica (señales electrocardiográfica, respiratoria, muscular, entre otras) como externa (ruido electromagnético en general), rechazando componentes no neuronales registradas en la señal. En general, ningún sujeto fue rechazado en su totalidad del estudio en la etapa de preprocesamiento y filtrado, buscando analizar la mayor cantidad de información disponible. Usando la toolbox de MATLAB (V.2017 a), EEGLAB V.31.4.4b [94], se usó el siguiente esquema de preprocesamiento (ver figura 8), el cual ha sido validado en estudios anteriores, demostrando [95], [96]:

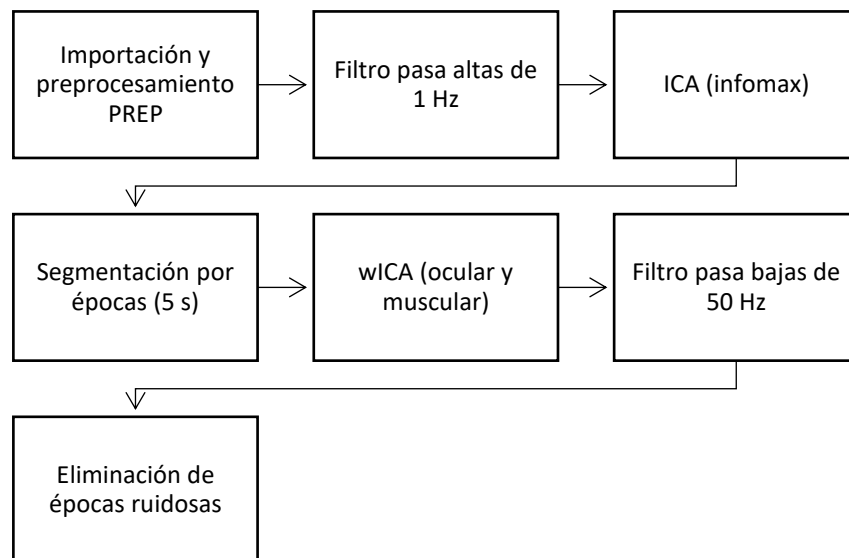


Figura 8. Flujo de trabajo aplicado para el preprocesamiento y filtrado de los datos.

1. **Importación y preprocesamiento PREP:** Preprocesamiento y filtrado de los datos adquiridos mediante los algoritmos Prep Pipeline (exceptuando el módulo de remoción de ruido de línea, debido al filtrado analógico del electroencefalógrafo usado). La función “prepPipeline” de Kay Robbins, para MATLAB fue usada [26]. Un margen del 20% fue aplicado a los registros, de esta manera, las señales que presenten más del 20% de canales interpolados (12 canales) mediante el algoritmo Prep Pipeline, fueron descartados. Para ver más detalles del algoritmo PREP Pipeline remitirse al módulo 2.3.
2. **Filtrado pasa altas de 1 Hz:** el filtrado fue realizado mediante la función “pop_eegfiltnew” de EEGLAB, aplicando un filtro FIR pasa altas de 1 Hz y fase cero, usando una ventana *Hamming* de orden 3300 y banda de transición de 1 Hz.

3. **Ejecución de algoritmos ICA:** la función “pop_runica” de EEGLAB fue usada en el procedimiento, usando el algoritmo *INFOMAX ICA* para el cálculo de las componentes independientes.
4. **Segmentación de los registros en épocas de 5 segundos:** la función de EEGLAB “eeg_regepochs” fue usada para este propósito, segmentando los registros en segmentos de 5 segundos sin ningún solapamiento.
5. **Filtrado de la señal (al ruido muscular y ocular) mediante algoritmos wavelet ICA (wICA):** el filtrado mediante wICA, el cual procura eliminar las frecuencias asociadas a artefactos de cada componente, sin la necesidad de eliminar toda la componente (la cual podría contener información neuronal), fue realizado usando scripts internos del Grupo de Neuropsicología y Conducta (GRUNECO) de la Universidad de Antioquia, usando la familia Wavelet “*Daubechies*”. Las componentes independientes usadas, son las encontradas en el paso número 3. Para ver más detalles del filtrado wICA, remitirse al módulo 2.4.1.
6. **Filtro pasa bajas de 50 Hz:** el filtrado fue realizado mediante la función “pop_eegfiltnew” de EEGLAB, aplicando un filtro FIR pasa bajas de 50 Hz y fase cero, usando una ventana *Hamming* de orden 264 y banda de transición 12.5 Hz.
7. **Eliminación de épocas ruidosas:** el filtrado de épocas se hizo cumpliendo cinco criterios, cada uno asociado a una función de EEGLAB. De esta manera, en general, los registros presentaron un porcentaje de rechazo igual o menor al 16%, siendo rechazadas un promedio de 4 épocas por sujeto (exceptuando un único registro, el cual presentó un porcentaje de rechazo del 64%, y fue conservado en el análisis buscando incluir la mayor cantidad de información disponible). Así, los criterios usados fueron los siguientes, siendo el rechazo por valores extremos la mayor fuente de ruido detectada (probablemente debido a mal contacto de los electrodos, o movimientos de los sujetos registrados):
 - *Rechazo por tendencias lineales anormales:* épocas cuya actividad presente tendencias lineales anormales son rechazadas. Para este propósito fue usada la función “pop_rejtrend” de EEGLAB. Así, épocas que contengan segmentos de 512 o más, con pendiente de $50 \mu\text{V}/\text{segmento}$ (R cuadrado mínimo de 0.3) serán rechazadas.
 - *Rechazo por probabilidad:* épocas cuyos electrodos presenten actividad que estadísticamente es considerada atípica, son rechazadas. Para este propósito fue usada la función pop_jointprob de EEGLAB. Así, épocas cuyo promedio se aleje más de 5 desviaciones estándar del promedio general (sobre todos los canales) serán rechazadas. De igual manera, épocas con canales cuyo promedio se aleje más de 5 desviaciones estándar del promedio general del canal, serán rechazadas.

- *Rechazo por kurtosis:* épocas cuya actividad presente cambios en extremo abruptos (valores extremos de kurtosis), son rechazadas. Para este propósito fue usada la función “pop_rejkurt” de EEGLAB. Así, épocas cuyo promedio de kurtosis se aleje más de 5 desviaciones estándar del promedio general (sobre todos los canales) serán rechazadas. De igual manera, épocas con canales cuyo promedio de kurtosis se aleje más de 5 desviaciones estándar del promedio general del canal, serán rechazadas.
- *Rechazo por espectro de frecuencias:* épocas cuya actividad presente potencia por fuera de los márgenes dados, son rechazadas. Para este propósito fue usada la función “pop_rejspec” de EEGLAB. Así, épocas con cambios en potencia (a comparación de la línea base) mayor a 35 dB o menor a -35 dB entre 1 y 50 Hz, son rechazadas.
- *Rechazo por valores extremos:* épocas cuya actividad presente valores por fuera de los márgenes dados, son rechazadas. Para este propósito fue usada la función “pop_eegthresh”. Así, épocas que excedan los $\pm 50 \mu V$ serán rechazadas.

4.2.3 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS

Una vez preprocesados los registros, las características a analizar fueron extraídas de la siguiente manera:

Las potencias relativas de las seis bandas: Delta: 0-4 Hz, Theta: 4-8 Hz, Alpha1: 8-10 Hz, Alpha2: 10-12 Hz, Beta: 12-30 Hz y Gamma: >30 Hz y los cuatro ratios: Theta/Alpha2, Theta/Beta, $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha2} + \text{Beta})$ y $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha1} + \text{Alpha2} + \text{Beta})$ fueron calculadas para cada electrodo individual usando la metodología multitaper, implementada en la *toolbox* Chronux de MATLAB [97]. Así, un arreglo de 58x10x60 (canales x bandas x sujetos) resultó del análisis.

El índice SL de las siete bandas: Delta: 0-4 Hz, Theta: 4-8 Hz, Alpha1: 8-10 Hz, Alpha2: 10-12 Hz, Beta 1: 12-20 Hz, Beta 2: 20-30 Hz y Gamma: >30 Hz y los cuatro ratios (relación entre los índices SL de distintas bandas): Theta/Alpha2, Theta/(Beta 1 + Beta 2), $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha2} + \text{Beta 1} + \text{Beta 2})$ y $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha1} + \text{Alpha2} + \text{Beta 1} + \text{Beta 2})$ para cada par de electrodos, fue calculado para cada par de electrodos usando scripts internos del Grupo de Neuropsicología y Conducta (GRUNECO) de la Universidad de Antioquia, implementados en PYTHON. Así, once arreglos de 58x58x60 (canales x canales x sujetos) resultaron del análisis.

El índice PME de las seis bandas: Delta: 0-4 Hz, Theta: 4-8 Hz, Alpha: 8-12 Hz, Beta: 12-30 Hz y Gamma: >30 Hz fue calculado para cada electrodo individual, sobre las quince modulaciones: m-Delta-Delta, m-Delta-Theta, m-Delta-Alpha, m-Delta-Beta, m-Delta-Gamma, m-Theta-Theta, m-Theta-Alpha, m-Theta-Beta, m-Theta Gamma, m-Alpha-Alpha, m-Alpha-Beta, m-Alpha-Gamma, m-Beta-Beta, m-Beta-Gamma, m-Gamma-Gamma. Los índices fueron calculados usando scripts

internos del Grupo de Neuropsicología y Conducta (GRUNECO) de la Universidad de Antioquia, implementados en MATLAB. Así, un arreglo de 58x15x60 (canales x modulaciones x sujetos) resultó del análisis.

4.2.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el objetivo de evaluar la relevancia de las características obtenidas, fueron considerados dos algoritmos. Así, para las matrices de características obtenidas del procesamiento de las señales EEG se analizó el valor P no corregido (calculado mediante pruebas de permutación para todas las comparaciones posibles, estimando así la distribución nula, o la probabilidad de que la hipótesis nula sea verdadera) [98], [99] y el tamaño del efecto (Hedges' g, el cual consiste en la diferencia del promedio de las dos distribuciones dividida por la desviación estándar agrupada de las muestras) [100], [101] de las diferencias entre los grupos ACr y NonCr.

El valor P no corregido fue obtenido usando una prueba T de dos muestras no paramétrica, implementada en la función *BRAMILA_TTEST2_NP* de la toolbox BRAMILA [99], de MATLAB. Finalmente el tamaño del efecto Hedges'g fue calculado usando la función *MES* para MATLAB [102], buscando compensar los resultados del valor p no corregido.

4.3 RESULTADOS

4.3.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.3.1.1 POTENCIA RELATIVA

Al analizar las diferencias en potencia entre ACr y NonCr se centraron principalmente en las bandas Beta y Gamma, además del ratio Theta/Beta. Las figuras 9, 10 y 11 muestran la distribución de las potencias de la banda Beta para ambos grupos en cada uno de los 58 canales (figuras 9 y 10) así como el mapa topográfico del tamaño del efecto Hedges'g de la potencia relativa asociada a cada banda y ratio (figura 11). Se tomó como significativo un valor $p < 0.05$ y un tamaño del efecto Hedges'g por encima de 0.7 desviaciones estándar. El electrodo con mayor significancia estadística fue 'P6' sobre la banda Beta, con un tamaño del efecto de 1.015 desviaciones estándar. La tabla 2 indica las diferencias significativas para todas las bandas, usando los dos criterios. El anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados' incluye el *False Discovery Ratio* como índice de diferencias estadísticas, entre otros detalles.

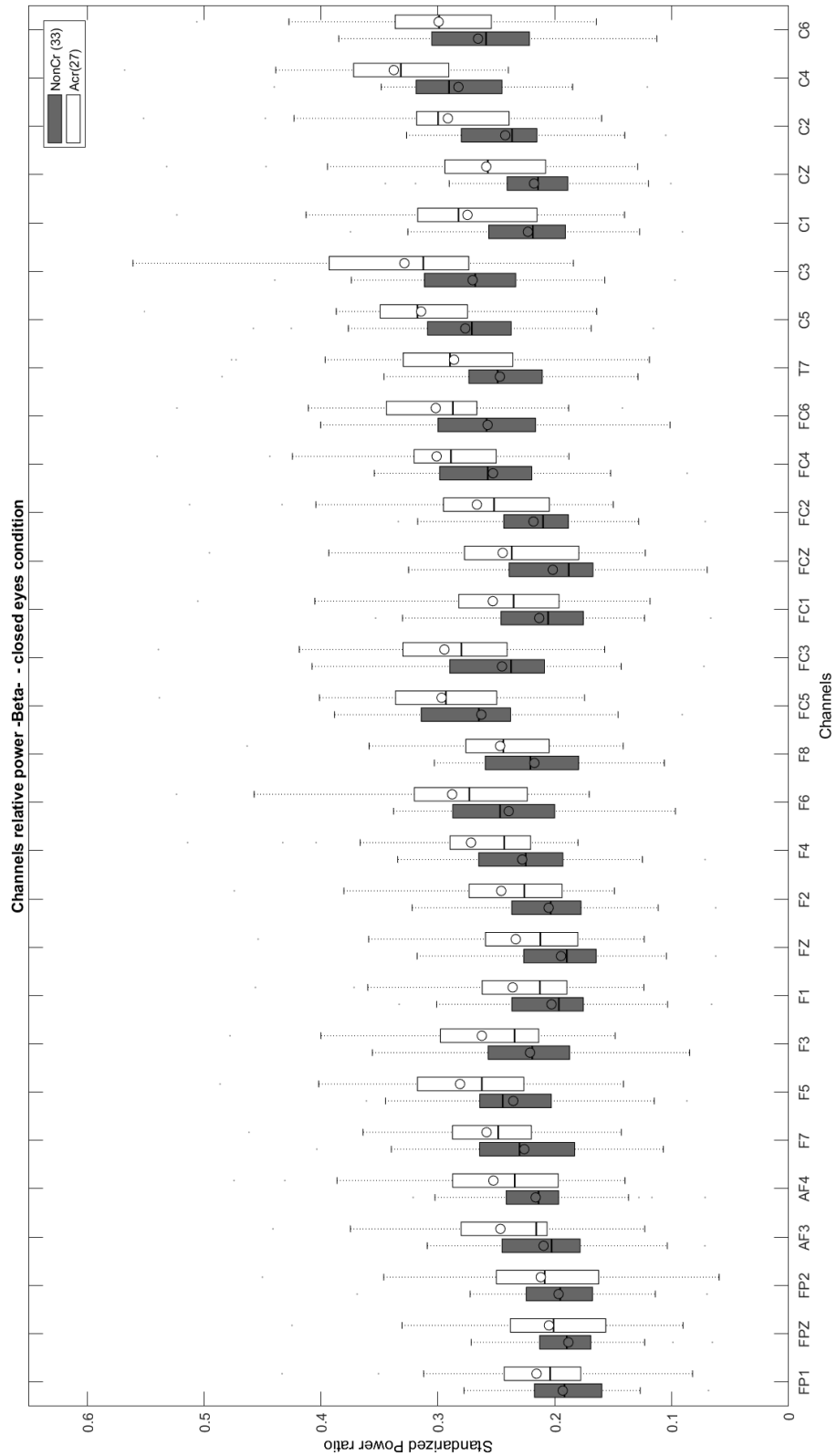


Figura 9. Distribución de potencias en Beta para ACr (claro) y NonCr (oscuro) para canales 1 a 29. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media

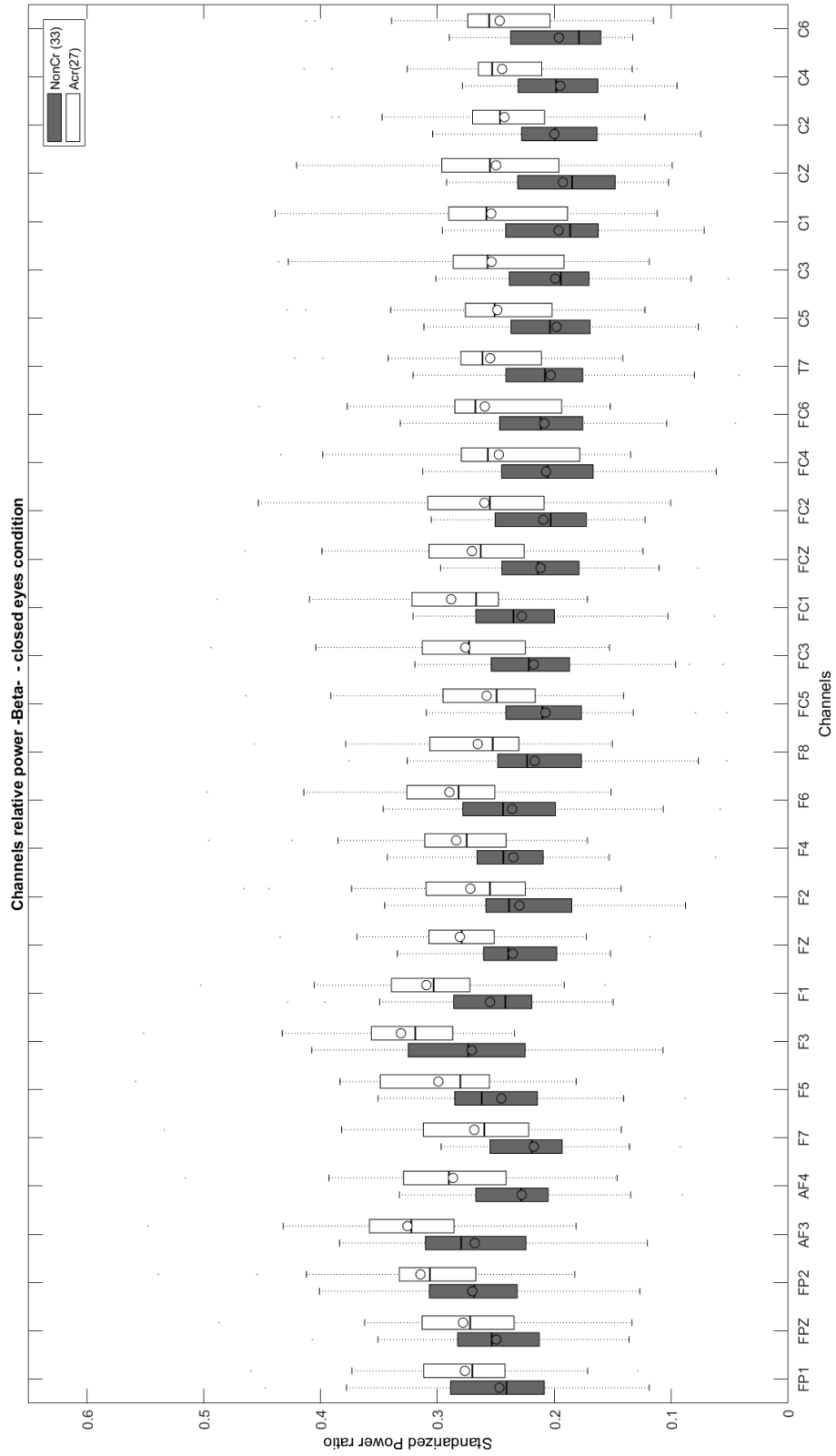


Figura 10. Distribución de potencias en Beta para ACr (claro) y NonCr (oscuro) para canales 30 a 58. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media

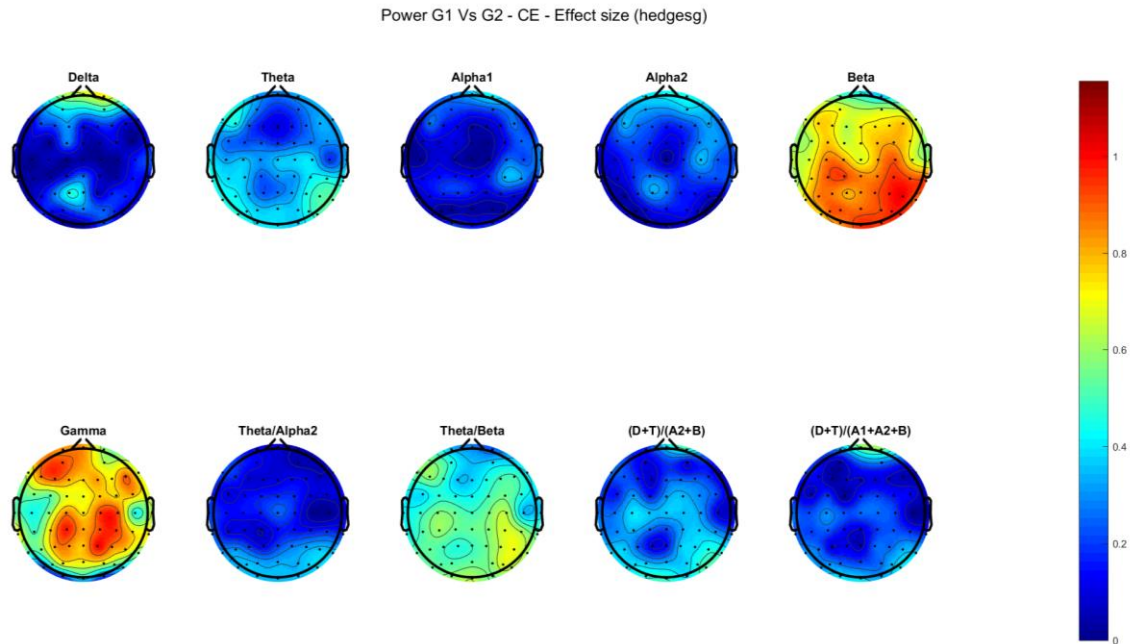


Figura 11. Distribución del tamaño del efecto Hedges'g de la potencia relativa, sobre las distintas bandas y ratios.

Tabla 2. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre canales. Se indican los electrodos con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor $p < 0.05$	Hedges'g > 0.7
Delta	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF4', 'P1'	'FP2'
Theta	'F7', 'F5', 'TP7', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO6', 'PO8'	SRS
Alpha 1	SRS	SRS
Alpha 2	'FPZ' y 'FP2'	SRS
Beta	'FP1', 'FPZ', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2'	'AF3', 'F5', 'F3', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'FC3', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C3', 'C1', 'C2', 'C4', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2'
Gamma	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6'	, 'FP1', 'FPZ', 'AF3', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'TP7', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'PO3', 'POZ'
Theta/Alpha 2	'PO8'	SRS
Theta/Beta	'AF3', 'F7', 'F5', 'F3', 'F2', 'F4', 'F6', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ' y 'O2'	SRS
(D+T)/(A2+B)	'FP2', 'P6', 'P8', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ'	SRS
(D+T)/(A1+A2+B)	'FP1', 'FPZ'	SRS

4.3.1.2 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD

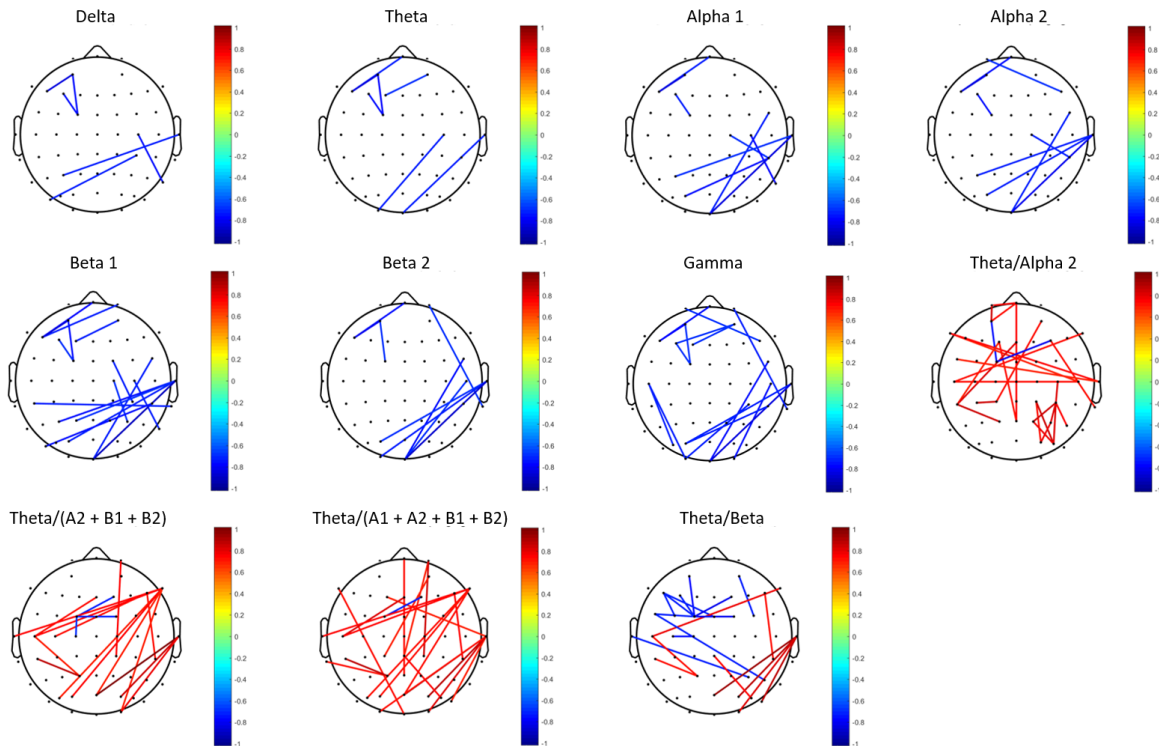


Figura 12. Conectividad entre canales con diferencias significativas (tamaño del efecto > 0.7 desviaciones estándar) para cada una de las bandas. El color de cada conexión representa la magnitud de la diferencia entre los grupos, donde valores negativos (tonos azules) indican mayor conectividad en el grupo NonCr, mientras que valores positivos (tonos rojos) representan mayor conectividad en el conjunto ACr.

A la hora de evaluar las diferencias estadísticas de la conectividad entre los distintos canales de los grupos Acr y NonCr mediante el valor p , multitud de diferencias significativas (valor $p < 0.05$) fueron encontradas sobre todas las bandas, presentando significancia la mayoría de electrodos. El uso del tamaño del efecto Hedges' g como índice de significancia resultó en un filtro más 'estricto' sobre los datos obtenidos, debido a que cada pareja de electrodos con tamaño Hedges' $g > 0.7$ presenta también valor $p < 0.05$. Por este motivo, los resultados expuestos en este módulo usan un tamaño del efecto Hedges' $g > 0.7$ desviaciones estándar como condición de significancia, teniendo en cuenta que al cumplir esta, también cumplen con un tamaño del efecto < 0.05 .

Teniendo esto en cuenta, los ratios Theta/Alpha 2, Theta/(Beta1 + Beta 2), (Delta + Theta)/(Alpha 2 + Beta 1 + Beta 2) y (Delta + Theta)/(Alpha 1 + Alpha 2 + Beta 1 + Beta 2), junto a las bandas Beta 1 y Gamma presentaron un mayor número de diferencias significativas. La figura 12 expone las conexiones significativas para cada banda y ratio. La tabla 3 resume los resultados obtenidos.

Tabla 3. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr. Se indican los electrodos con tamaño de efecto Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar. Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Hedges'g >0.7 Y Valor p < 0.05
Delta	'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'F3-FC1', 'C4-P8', 'T8-P3', 'CP4-PO7'
Theta	'FPZ-F5', 'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'AF4-F1', 'F3-FC1', 'C4-O1', 'T8-OZ'
Alpha 1	'FPZ-F5', 'AF3-F5', 'F3-FC1', 'FC6-OZ', 'C2-CP6', 'C4-P8', 'T8-P3', 'T8-OZ', 'CP6-PO3'
Alpha 2	'FP1-F6', 'FPZ-F5', 'AF3-F5', 'F3-FC1', 'FC6-OZ', 'C2-CP6', 'T8-P3', 'T8-PO3', 'T8-OZ'
Beta 1	'FPZ-F5', 'FP2-F5', 'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'AF4-F1', 'F3-FC1', 'FC2-CP4', 'FC6-OZ', 'C2-P4', 'C4-P8', 'T8-P3', 'T8-P1', 'T8-PO3', 'T8-OZ', 'CP5-TP8', 'CP6-PO7'
Beta 2	'FPZ-F5', 'FP2-TP8', 'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'FC6-OZ', 'C6-OZ', 'T8-PO3', 'T8-O1', 'T8-OZ'
Gamma	'FP1-F6', 'FPZ-F5', 'FP2-TP8', 'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'AF4-F3', 'AF4-F1', 'F3-FC1', 'FC6-OZ', 'C5-PO5', 'C5-O1', 'C6-O2', 'T8-PO3', 'T8-OZ', 'CP4-O1', 'CP6-PO3'
Theta/Alpha 2	'FP1-FPZ', 'FP1-AF3', 'FPZ-AF3', 'FPZ-PZ', 'AF3-FC1', 'AF4-CP1', 'F7-C6', 'F7-T8', 'F1-CP5', 'F1-PZ', 'FZ-CP5', 'F4-FC1', 'F4-TP8', 'F8-C5', 'FC5-T8', 'C5-C1', 'C5-C6', 'C4-CP4', 'CP5-P1', 'CP3-CP1', 'CP2-PO4', 'CP2-PO6', 'CP4-P2', 'CP4-P4', 'CP4-P6', 'CP4-PO6', 'P2-PO6', 'P4-PO4'
Theta/Beta	'AF3-FC1', 'AF4-FC4', 'F5-FC3', 'F5-FC1', 'F5-FCZ', 'F3-FC1', 'F2-FC1', 'F6-CP6', 'F8-C5', 'FC5-FC1', 'FC5-P6', 'FC1-FC2', 'T7-P4', 'C5-P1', 'C3-C1', 'T8-POZ', 'T8-PO4', 'T8-PO8', 'T8-O2', 'CP5-P1' y 'CPZ-PO6'
(D+T)/(A2+B1+B2)	'FP2-CP2', 'FZ-C5', 'F2-FC1', 'F6-C3', 'F6-CP6', 'F8-T7', 'F8-C5', 'F8-PO5', 'F8-PO3', 'F8-POZ', 'F8-O2', 'FC1-FC2', 'FC1-C1', 'C5-P1', 'T8-POZ', 'T8-PO4', 'T8-O2', 'CP5-P1'
(D+T)/(A1+A2+B1+B2)	'FPZ-PZ', 'FP2-CPZ', 'FP2-CP2', 'AF4-CP1', 'F7-OZ', 'F1-T8', 'FZ-C5', 'F2-FC1', 'F6-CP6', 'F8-T7', 'F8-C5', 'F8-PO5', 'F8-PO3', 'F8-POZ', 'T8-POZ', 'T8-PO4', 'T8-PO8', 'T8-O1', 'T8-O2', 'TP7-P1', 'CP5-P1', 'CPZ-PO6'

Tres parejas de canales resaltan a la hora de analizar los electrodos con mayores diferencias. 'AF3-F5', el cual presenta mayor tamaño del efecto para las bandas Delta (0.8505 desviaciones estándar), Theta (0.8442 desviaciones estándar) y Alpha 2 (0.8508 desviaciones estándar). Por otro lado, los electrodos 'T8-OZ',

muestran la mayor distancia en las bandas Alpha 1 (0.8620 desviaciones estándar), Beta 1 (0.9188 desviaciones estándar), Beta 2 (0.8977 desviaciones estándar) y Gamma (0.8574 desviaciones estándar). Para la mayoría de los ratios la conectividad de los electrodos 'T8-POZ' arrojó las mayores diferencias, como en $\text{Theta}/(\text{Beta 1} + \text{Beta 2})$ (0.9644 desviaciones estándar), $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha 2} + \text{Beta 1} + \text{Beta 2})$ (1.0166 desviaciones estándar) y $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha 1} + \text{Alpha 2} + \text{Beta 1} + \text{Beta 2})$ (1.0140 desviaciones estándar). El ratio $\text{Theta}/\text{Alpha 2}$, por otro lado, registró su mayor diferencia en los electrodos 'CP5-P1' (0.8713).

4.3.1.3 PERCENTAGE MODULATION ENERGY

Al analizar las diferencias entre los grupos observados usando la modulación en amplitud de cada canal como índice, se encontraron diferencias principalmente en las modulaciones de Theta sobre Delta, Beta sobre Alpha, Gamma sobre Alpha, Beta sobre Beta, Gamma sobre Beta y Gamma sobre Gamma, las figuras 13, 14 y 15 muestran las diferencias entre ACr y NonCr en PME para la modulación de Theta sobre Delta, en cada uno de los 58 canales (figuras 13 y 14), así como el mapa topográfico del tamaño del efecto Hedges'g del índice PME asociado a cada modulación (figura 15).

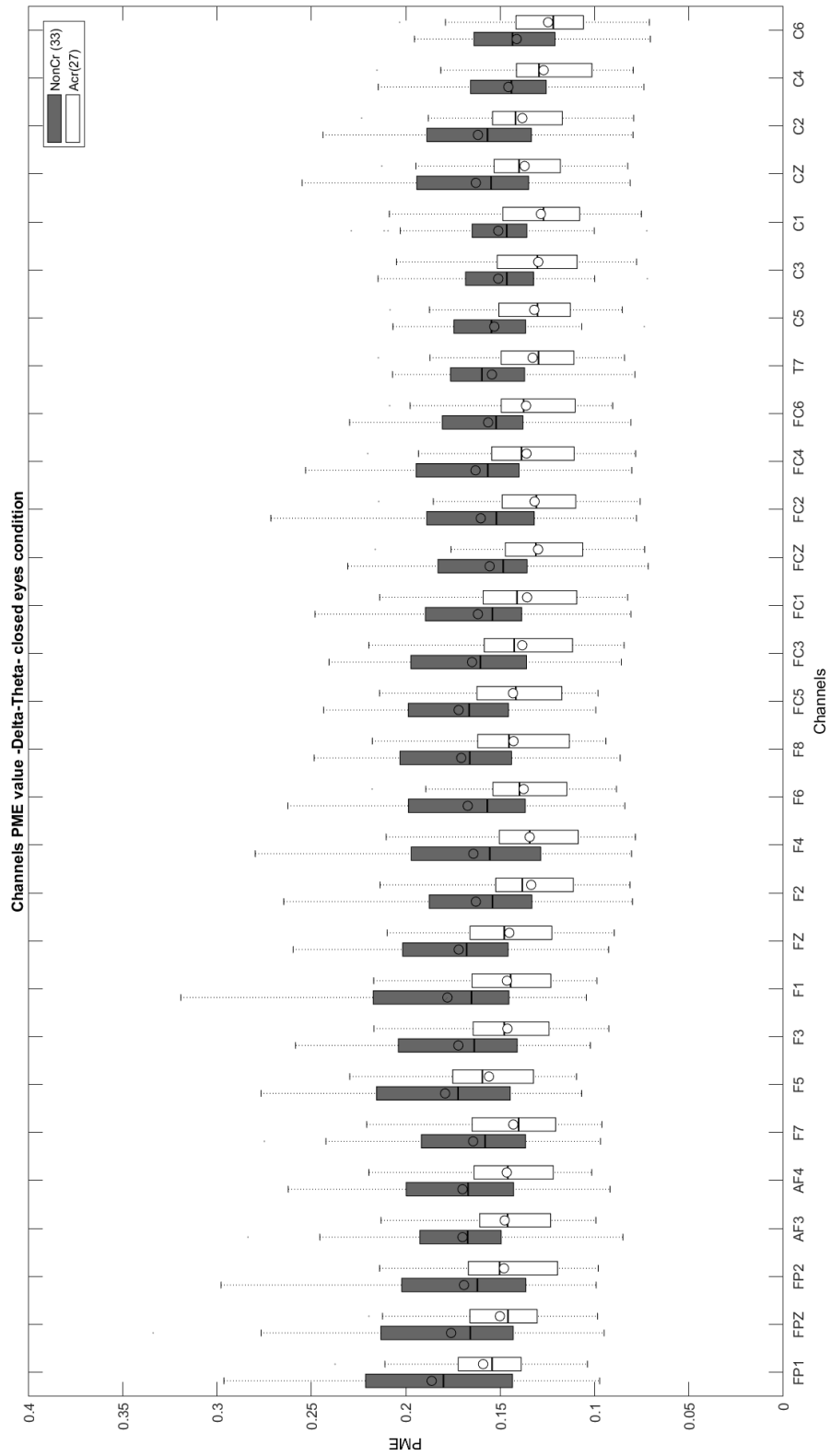


Figura 13. Distribución de PME en la modulación Delta sobre Theta para ACr (claro) y NonCr (oscuro) para canales 1 a 29. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

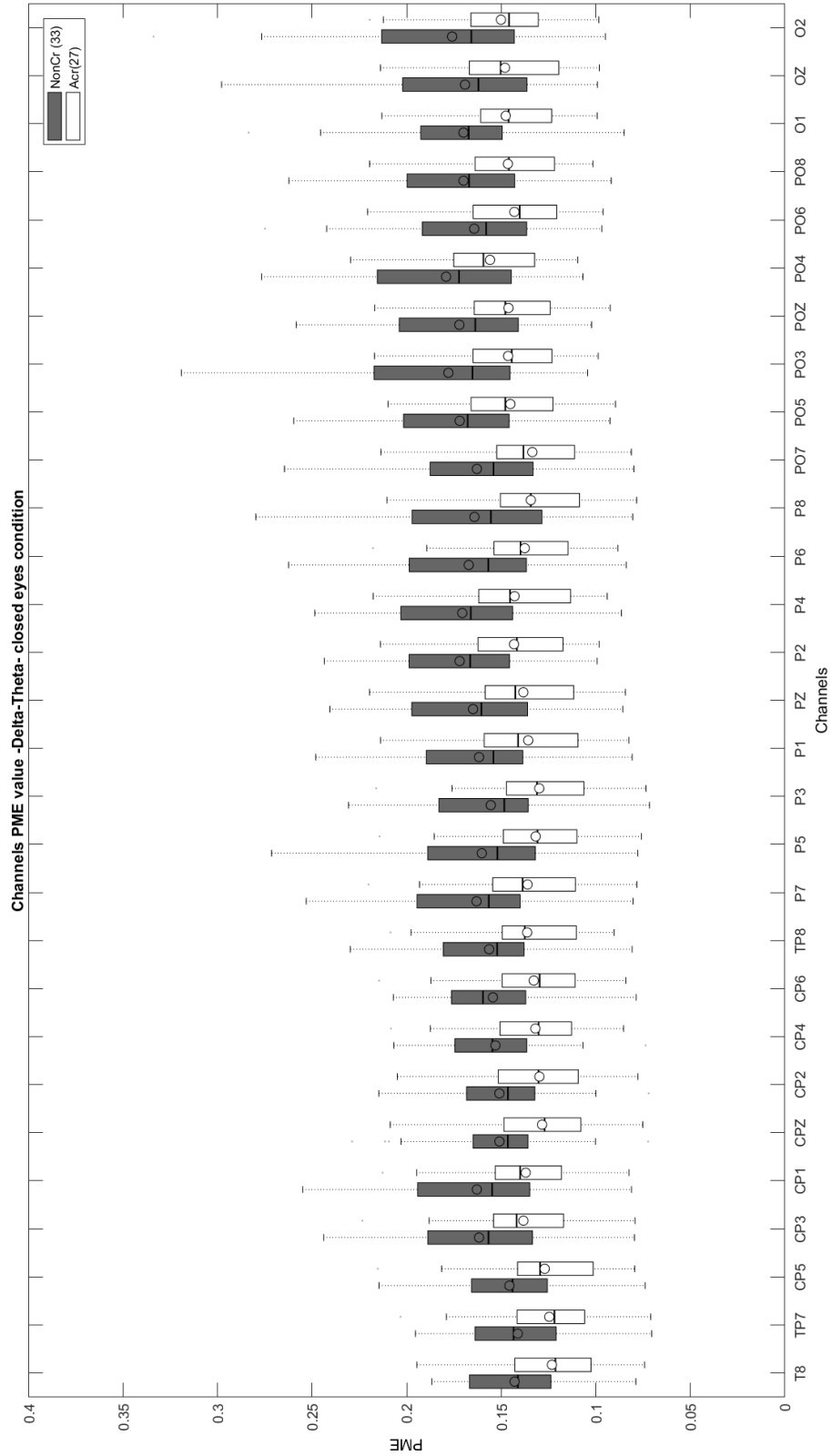


Figura 14. Distribución de PME en la modulación Delta sobre Theta para ACr (claro) y NonCr (oscuro) para canales 30 a 58. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

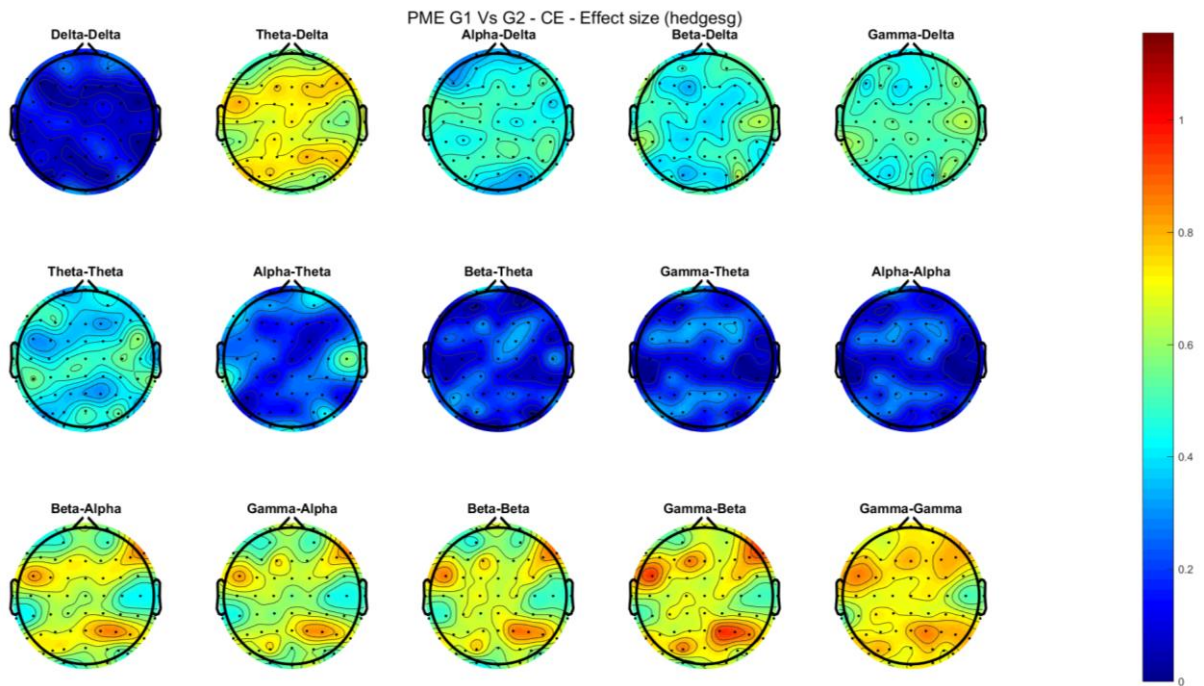


Figura 15. Distribución del tamaño del efecto Hedge's g del índice PME, sobre las modulaciones.

Tabla 4. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre canales. Se indican los electrodos con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedge's g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor $p < 0.05$	Hedges'g > 0.7
Delta-Delta	SRS	SRS
Theta-Delta	Todos los canales	'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'CZ', 'CP1', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3'
Alpha-Delta	'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F2', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C1', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CPZ', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'PO7', 'PO5', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ'	SRS
Beta-Delta	'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F2', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C1', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CPZ', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'PZ', 'P2',	SRS

	'P4', 'P6', 'PO7', 'PO5', 'PO6', 'PO8', 'O1' y 'OZ',	
Gamma-Delta	'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F3', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'POZ', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2',	SRS
Theta-Theta	'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'C6', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1' y 'OZ'	SRS
Alpha-Theta	'F7', 'C6', 'T8', 'TP7', 'PO6'	SRS
Beta-Theta	SRS	SRS
Gamma-Theta	SRS	SRS
Alpha-Alpha	SRS	SRS
Beta-Alpha	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2'	'F1', 'FZ', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC2', 'P5', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO5', 'PO3'
Gamma-Alpha	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2'	'F1', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'PO3'
Beta-Beta	Todos los canales	'F1', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC4', 'P7', 'P2', 'P4', 'P6', 'PO3'
Gamma-Beta	Todos los canales	'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC4', 'C2', 'CP3', 'P7',

		'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4'
Gamma-Gamma	Todos los canales	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'T7', 'C5', 'CZ', 'C2', 'CP3', 'CP1', 'CP4', 'CP6', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'OZ', 'O2'

La tabla 4 expone los resultados significativos obtenidos. Se tomó como significativo un valor $p < 0.05$, y un tamaño del efecto Hedges'g por encima de 0.7 desviaciones estándar. El anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados' incluye el *False Discovery Ratio* como índice de diferencias estadísticas, además de otros detalles. Entre las modulaciones analizadas destaca la modulación Gamma-Beta, la cual presentó una diferencia de 0.946 desviaciones estándar para los canales 'FC5' y 'P2', además de 0.936 desviaciones estándar para F8 y P4', siendo los canales con mayor relevancia estadística para el índice PME.

4.4 DISCUSIÓN

Cambios en la potencia de las distintas bandas cerebrales asociados a pacientes en distintos estados de la enfermedad de Alzheimer han sido reportados con anterioridad [12], [61]. De esta manera, bandas rápidas, como Alpha, Beta y Gamma tienden a disminuir, mientras bandas lentas como Delta y Theta tienden a aumentar, en un fenómeno conocido como 'ralentización' [12], [61], el cual se piensa que es causado por la pérdida de inervaciones colinérgicas asociada a la enfermedad de Alzheimer [12], [103].

Sin embargo, se ha observado que estos cambios no suceden de manera simultánea en todas las bandas. Así, el aumento en la banda Beta y la disminución en Theta parecen estar asociados a estadios tempranos de la enfermedad, mientras que los cambios observados en Alpha y Delta están relacionados a pacientes en estadios más tardíos [61], [104]–[106], por otro lado, los cambios asociados a Gamma aún son ambiguos [61].

La tendencia encontrada en el espectro de bandas como Theta, la cual parece disminuir en etapa preclínica, ha sido descrita con anterioridad en población portadora de la mutación E280A [107]. Duque et al. estudió 15 sujetos sanos no portadores (31.5 ± 5.8 años) y 15 portadores asintomáticos de la mutación (28.8 ± 5.1), para regiones frontal, temporal, central y parietoccipital, encontrando disminución significativa en la potencia de la banda Theta, coincidiendo con los resultados obtenidos en el presente estudio [107]. Duque, sin embargo, obtuvo un

aumento significativo en la banda Alpha 2, en lugar del aumento registrado en banda Beta en el presente estudio.

Así, los cambios preclínicos observados en el espectro de distintas bandas como Theta y Beta, las cuales parecen disminuir y aumentar respectivamente para luego invertir la tendencia al inicio de los síntomas, podrían estar relacionados con la acumulación de la proteína β -Amiloide, la cual suele comenzar en edades tempranas (28.3 años) en la población estudiada [107], [108], o bien, podrían estar asociados a los cambios neuropatológicos observados en portadores de la mutación E280A mediante resonancia funcional (mayor activación en el hipocampo y giro parahipocampal derecho y menor desactivación de la precuña y del giro cingulado, además de menor materia gris en regiones parietales), años antes del inicio de la enfermedad (sujetos entre 18 y 26 años) [107], [109].

Los cambios espectrales encontrados en Gamma, por otro lado, presentan similitudes con los obtenidos en Beta, tanto en distribución como en intensidad, siendo ambas bandas las que presentaron mayores diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, las diferencias asociadas a Gamma mostraron una tendencia mayormente parietal y menos intensa, al compararlos con la distribución parietoccipital encontrada en Beta. En general, el aumento de Gamma puede ser explicado por el fenómeno de la ralentización [12], [61]. Aun así, el papel desempeñado por la banda Gamma en el progreso general de la EA es aún discutido, con distintos estudios encontrando resultados no concluyentes o contradictorios [110]–[114].

De esta manera, las diferencias espectrales en bandas rápidas mayormente parietoccipitales encontradas en el presente estudio han sido reportadas con anterioridad en poblaciones similares [45], [107], y podrían brindar un patrón que permita diferenciar etapas tempranas de la EA genética causada por la mutación E280A.

Por otro lado, la disminución en la sincronización entre distintas regiones corticales en pacientes con EA y deterioro cognitivo leve se ha reportado con anterioridad usando SL, así como otras medidas de conectividad [12], [61], [115]–[117]. De esta manera, los cambios en la conectividad intrarregional observada entre electrodos frontales (por ejemplo, 'AF3-F5'), así como en la conectividad interregional entre electrodos parietoccipitales y temporales (por ejemplo, 'T8-OZ'), pueden estar relacionados con la atrofia en la comunicación entre distintas redes neuronales en portadores sanos [87], [118], [119].

Es importante notar el efecto del uso de ratios a la hora de analizar conectividad mediante SL, los cuales presentaron un mayor número de diferencias significativas, a comparación de las bandas independientes. Los patrones de desincronización parietoccipital-temporal observados en el grupo ACr a comparación del grupo NonCr, por otro lado, son de especial interés al relacionarlos con los resultados obtenidos usando análisis espectral, los cuales también presentan una fuerte influencia parietoccipital. Así, la región parietoccipital evidencia diferencias

espectrales y de conectividad, postulándose como un área de interés a estudiar a la hora de patrones diferenciadores.

Finalmente, diferencias sobre la modulación de amplitud en distintas etapas de la EA han sido reportadas con anterioridad, resaltando la relación entre las bandas Delta-Theta y Delta-Beta [68], [88]. En el presente estudio, sin embargo, pese a haber encontrado diferencias significativas, estas no presentan un patrón frecuencial o topológico tan claro como el observado usando características espectrales o de conectividad. Este comportamiento dificulta su análisis e interpretación fisiológica, sin embargo, no se descarta su uso como predictor en modelos de inteligencia computacional para la clasificación de EA temprana.

4.5 CONCLUSIONES

Usando la electroencefalografía, junto con características espectrales (potencia relativa), de conectividad (*Synchronization Likelihood*) y de modulación de amplitud (*Percentage Modulation Energy*) es posible encontrar cambios significativos entre portadores asintomáticos de la mutación E280A y un grupo control. Estas diferencias sugieren patrones espectrales y de conectividad con fuerte influencia parietoccipital, los cuales podrían ser de utilidad en la diferenciación de etapas tempranas de la EA causada por la mutación E280A.

5. IMPLEMENTAR UN FLUJO DE PROCESAMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE FILTROS ESPACIALES EN REGISTROS EEG USANDO ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES

5.1 INTRODUCCIÓN

Algoritmos gICA ya han sido aplicados previamente en EEG. En 2004, Marco-Pallarés et al. investigó las fuentes neuronales asociadas a potenciales relacionados a eventos (ERP), especialmente mismatch negativity, aplicando descomposición gICA sobre las señales para luego aplicar descomposición LORETA (low-resolution electromagnetic tomography) sobre las componentes ICA seleccionadas [120]. Pallarés además, demostró que las fuentes encontradas usando gICA podían ser encontradas aplicando ICA individualmente sobre cada sujeto [120].

De manera similar, en 2012 Chen et al. investigó la conectividad neuronal en estado de reposo (tanto para ojos cerrados como ojos abiertos) en sujetos sanos [121]. Para esto, registró 27 sujetos, para luego analizar la conectividad entre 13 componentes independientes encontradas mediante gICA. A estos componentes se les aplicó descomposición LORETA, para luego analizar las redes en estado de reposo usando teoría de grafos y técnicas de clustering [121]. Chan encontró que las dinámicas de las redes en estado de reposo encontradas con EEG eran comparables a las encontradas usando resonancia magnética funcional (fMRI) [121].

De igual manera, este tipo de algoritmos ICA también ha sido implementado para estudiar distintas etapas de la EA. en 2015 Ochoa et al. analizó las diferencias entre sujetos sanos y pacientes diagnosticados con DCL usando gICA [122]. Los componentes ICA con mayor probabilidad de contener información neuronal fueron analizados usando *Phase Intertrial Coherence* (PIC) y *Phase shift Intertrial Coherence* (PsIC) encontrando un incremento en la banda Theta (4 – 8 Hz) para PIC en el grupo DCL, mientras que un aumento de PsIC fue detectado en la banda Alpha (8 – 12 Hz) en el grupo control de sujetos sanos [122]. Finalmente, en 2017 Ochoa encontró resultados significativos en la preuña, usando gICA para analizar diferencias en el dominio de la frecuencia entre un grupo portadores asintomáticos de la mutación PSEN-1 E280A de Alzheimer familiar (ACr) y un grupo de portadores sintomáticos (DCL) de la misma mutación [45].

5.2 METODOLOGÍA

Para la obtención de los componentes independientes (filtros espaciales) de las señales EEG, los algoritmos ICA grupal (gICA) e ICA con restricciones fueron probados. La figura 16 resume el procedimiento implementado para el análisis basado en componentes independientes.

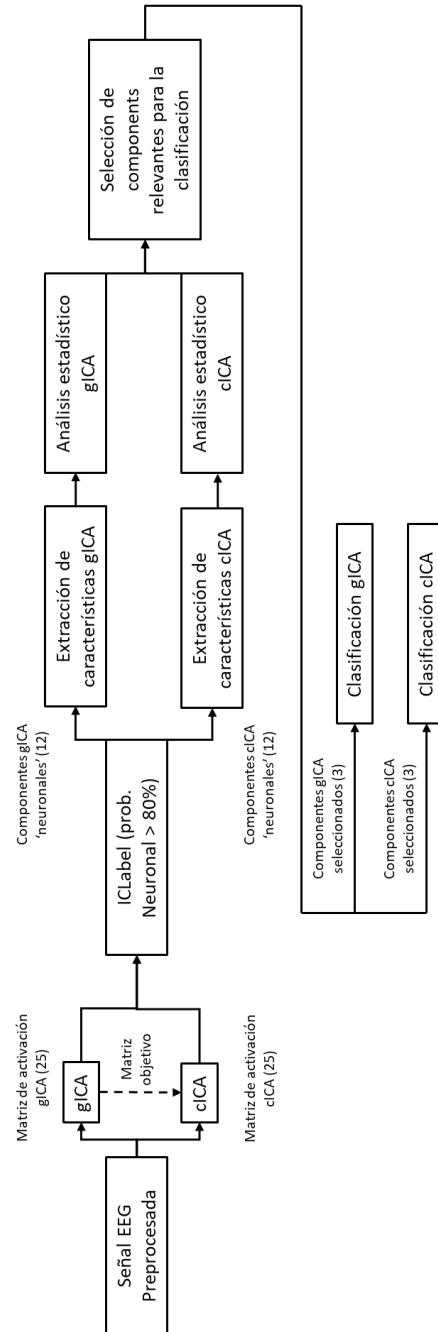


Figura 16. Flujo de trabajo aplicado para el análisis de los registros, basado en componentes independientes.

5.2.1 PROCESAMIENTO gICA

El cálculo de las componentes gICA fue realizado usando MATLAB (V.2017 a), usando el algoritmo FourerICA [123]. El procedimiento usado se generaliza en la figura 17. Para ver más detalles del algoritmo gICA, remitirse al módulo 2.4.2.

- a) **Concatenación de registros EEG:** concatenación de los distintos registros EEG en una sola señal.
- b) **Prueba de orden óptimo:** prueba de ordenes (número de componentes generados) entre 10 y 25, buscando determinar número de componentes independientes necesario para generar señales estables.
- c) **Blanqueado de datos:** blanqueamiento de datos mediante PCA, usando los órdenes encontrados en el paso anterior.
- d) **Cálculo de componentes gICA (ICASSO x30):** cálculo de las componentes gICA, realizado 30 veces siguiendo las rutinas ICASSO [124], para evaluar la estabilidad de las componentes. Luego de seleccionar el orden con mayor estabilidad de componentes (25 componentes) la matriz de pesos W es aplicada a los sujetos de ambos grupos (ACr y NonCr).
- e) **Selección de componentes neuronales:** selección de las componentes neuronales mediante ICLabel. Usando la toolbox de EEGLAB, ICLabel, se seleccionaron 12 de las 25 componentes obtenidas mediante gICA, clasificándolas como neuronales. El filtro fue realizado tomando la probabilidad de que cada fuente fuese neuronal (calculado mediante ICLabel), y promediándola sobre todos los sujetos. Así, las componentes con probabilidad promedio mayor al 80% fueron seleccionadas como neuronales.

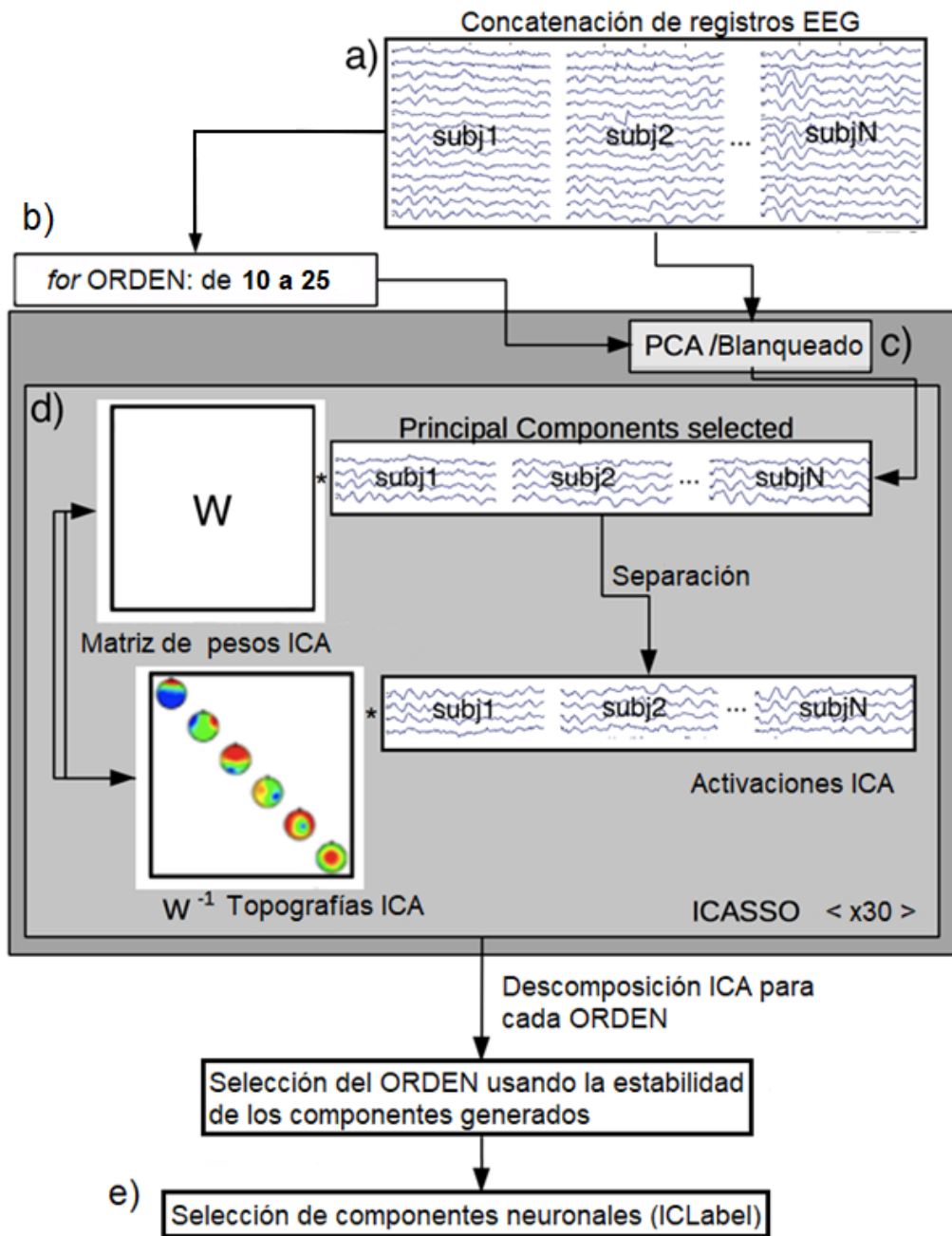


Figura 17. Flujo de trabajo aplicado para el cálculo de las componentes gICA. Tomado y modificado de [45].

5.2.2 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS gICA

Las potencias relativas de las seis bandas: Delta: 0-4 Hz, Theta: 4-8 Hz, Alpha1: 8-10 Hz, Alpha2: 10-12 Hz, Beta: 12-30 Hz y Gamma: >30 Hz y los cuatro ratios: Theta/Alpha2, Theta/Beta, $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha2} + \text{Beta})$ y $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha1} + \text{Alpha2} + \text{Beta})$ fueron calculadas para cada electrodo individual usando la metodología multitaper, implementada en la toolbox Chronux de MATLAB [97]. Así, un arreglo de 12x10x60 (componentes x bandas x sujetos) resultó del análisis.

El índice SL de las siete bandas (relación entre los índices SL de distintas bandas): Delta: 0-4 Hz, Theta: 4-8 Hz, Alpha1: 8-10 Hz, Alpha2: 10-12 Hz, Beta1: 12-20 Hz, Beta2: 20-30 Hz y Gamma: >30 Hz y los cuatro ratios: Theta/Alpha2, Theta/ (Beta 1 + Beta 2), $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha2} + \text{Beta 1} + \text{Beta 2})$ y $(\text{Delta} + \text{Theta})/(\text{Alpha1} + \text{Alpha2} + \text{Beta 1} + \text{Beta 2})$ para cada par de canales fue calculado usando scripts internos del Grupo de Neuropsicología y Conducta (GRUNECO) de la Universidad de Antioquia, implementados en PYTHON. Así, once arreglos de 12x12x60 (componentes x componentes x sujetos) resultaron del análisis.

El índice PME de las cinco bandas: Delta: 0-4 Hz, Theta: 4-8 Hz, Alpha: 8-12 Hz, Beta: 12-30 Hz y Gamma: >30 Hz fue calculado para cada electrodo individual, sobre las quince modulaciones: m-Delta-Delta, m-Delta-Theta, m-Delta-Alpha, m-Delta-Beta, m-Delta-Gamma, m-Theta-Theta, m-Theta-Alpha, m-Theta-Beta, m-Theta Gamma, m-Alpha-Alpha, m-Alpha-Beta, m-Alpha-Gamma, m-Beta-Beta, m-Beta-Gamma, m-Gamma-Gamma. Los índices fueron calculados usando scripts internos del Grupo de Neuropsicología y Conducta (GRUNECO) de la Universidad de Antioquia, implementados en MATLAB. Así, un arreglo de 12x15x60 (componentes x modulaciones x sujetos) resultó del análisis.

5.2.3 PROCESAMIENTO cICA:

El cálculo de las componentes cICA fue realizado usando MATLAB (V.2017 a). El script usado fue desarrollado y liberado por Rodriguez et al. [46]. La matriz de pesos encontrada usando gICA (módulo 5.2.2) fue usada como matriz objetivo en el cálculo del ICA con restricciones, de igual manera, las componentes etiquetadas como neuronales fueron extrapoladas del preprocesamiento gICA e implementadas en el procesamiento cICA.

5.2.4 EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS cICA

La extracción de las distintas características (potencia relativa, índice SL e índice PME) fue realizada de manera análoga a la usada en el procesamiento gICA (módulo 5.2.2), usando las mismas bandas para cada grupo de características. Así, resultó un arreglo de 12x10x60 (componentes x bandas x sujetos) para la potencia relativa, once arreglos de 12x12x60 (componentes x componentes x sujetos) para el índice SL, y un arreglo de 12x15x60 (componentes x modulaciones x sujetos) para el índice PME.

5.2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el objetivo de evaluar la relevancia de las características obtenidas, fueron considerados dos algoritmos fueron considerados. Así, para las matrices de características obtenidas del procesamiento de las componentes gICA y cICA se analizó el valor P no corregido (calculado mediante pruebas de permutación para todas las comparaciones posibles, estimando así la distribución nula, o la probabilidad de que la hipótesis nula sea verdadera) [98], [99] y el tamaño del efecto (Hedges' g, el cual consiste en la diferencia del promedio de las dos distribuciones dividida por la desviación estándar agrupada de las muestras) [100], [101] de las diferencias entre los grupos ACr y NonCr.

El valor P no corregido fue obtenido usando una prueba T de dos muestras no paramétrica, implementada en la función *BRAMILA_TTEST2_NP* de la toolbox BRAMILA [99], de MATLAB. Finalmente el tamaño del efecto Hedges'g fue calculado usando la función *MES* para MATLAB [102], buscando compensar los resultados del valor p no corregido.

5.2.6 SELECCIÓN DE COMPONENTES INDEPENDIENTES PARA LA CLASIFICACIÓN

Previamente a la clasificación, sobre las tres características a evaluar (potencia relativa, índice SL e índice PME), se usaron medidas de relevancia estadística (Información mutua y Chi cuadrado) para seleccionar los tres componentes más relevantes de los doce componentes etiquetados como neuronales. Esto debido a la cantidad de muestras por grupo analizadas (27 ACr y 33 NonCr), el entrenamiento de un modelo con una mayor cantidad de componentes (y por lo tanto mayor cantidad de características) resultaba en modelos con alta varianza y posibles sobreentrenamientos.

Así, de las doce componentes etiquetadas como neuronales fueron seleccionadas las ocho con mayor probabilidad de ser neuronales (probabilidad neuronal media *ICLabel* > 90%), para luego ser seleccionadas las tres componentes más relevantes usando la pruebas Chi cuadrado y de Información Mutua, siendo tres el número mínimo de componentes requeridas para obtener una clasificación eficiente (mayor a 80%) y estable. El procedimiento fue realizado sobre las componentes gICA y extrapolado a las componentes cICA. Sólo las características asociadas a los tres componentes seleccionados fueron usadas como entrada en los modelos de aprendizaje de máquina.

5.2.7 APRENDIZAJE DE MÁQUINA

Buscando una clasificación entre los grupos ACr y Noncr, los algoritmos de aprendizaje de máquina fueron aplicados sobre dos grupos de características:

- Características encontradas a partir de las componentes gICA (módulo 5.2.2).
- Características encontradas a partir de las componentes cICA (módulo 5.2.4).

Así, cada conjunto de datos tiene asociado tres características independientes:

- Potencia relativa usando metodología multitaper.
- *Synchronization Likelihood*.
- *Percentage Modulation Energy*.

De esta manera, cada característica de cada conjunto fue clasificada individualmente, para un total de seis clasificaciones (gICA-Potencia, gICA-SL, gICA-PME, cICA-potencia, cICA-SL, cICA-PME). Incluso si cada una de las seis clasificaciones presentan parámetros distintos, el proceso general puede ser visto en la figura 18, y fue implementado en su totalidad en el lenguaje PYTHON.

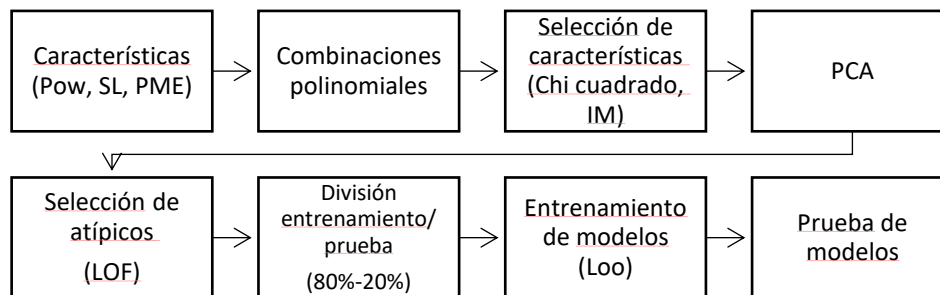


Figura 18. Flujo de trabajo aplicado para la clasificación.

Cada matriz de características de cada conjunto de datos es concatenada, de tal manera que las columnas representen los predictores asociados a cada sujeto para cada una de las filas. Para algunos de los modelos empleados, la función *PolynomialFeatures* de la librería SCIKIT-LEARN [125] fue usada para generar una nueva matriz compuesta de las posibles combinaciones lineales de las características originales, así, suponiendo que los vectores A y B contienen características específicas para cada sujeto, la función *PolynomialFeatures([A, B])* tendrá como resultado $[1, A, B, A^2, AB, B^2]$. La tabla 5 muestra sobre cuáles modelos fue usada la combinación polinomial y sobre cuáles se usó la matriz original de características.

Posteriormente, las características resultantes son filtradas mediante el uso de las pruebas Chi Cuadrado e Información Mutua. A cada prueba se le establece un margen, conservando los predictores que superen dicho margen en ambas pruebas. Las pruebas Chi Cuadrado e Información Mutua fueron implementadas usando las funciones *chi2* y *mutual_info_classif* respectivamente, de la librería SCIKIT-LEARN [125], para PYTHON.

Posteriormente, es reducida la dimensionalidad del espacio mediante PCA. El kernel usado para cada clasificación varía entre lineal y coseno, y el número de componentes usado varía entre dos y tres. La descomposición mediante PCA fue realizada usando las funciones *PCA* y *KernelPCA* de la librería SCIKIT-LEARN [125], para PYTHON. Sobre el espacio PCA, se realiza la selección de datos atípicos mediante *Local Outlier Factor*. El número de vecinos usados y la métrica usada varía de clasificación en clasificación, sin embargo, el número de muestras atípicas corresponde al 5% de cada grupo (dos muestras por grupo) en todas las clasificaciones.

La división entrenamiento/prueba fue realizada usando la función *train_test_split* de la librería SCIKIT-LEARN [125] de PYTHON, usando una fracción 80% - 20%. Se procuró en la medida de lo posible conservar la relación entre los grupos, tanto para el conjunto de entrenamiento como para el de prueba.

Usando únicamente el conjunto de entrenamiento (80%), los modelos fueron validados (*parameter tuning*) usando la métrica *accuracy*, mediante la metodología *Leave One out*, empleando la función *LeaveOneOut* de la librería SCIKIT-LEARN [125] para PYTHON. Luego de elegir los mejores parámetros para cada clasificación, los modelos fueron entrenados usando los datos correspondientes a la fracción de entrenamiento (80%).

Una vez entrenados los modelos, las métricas del conjunto de prueba (*accuracy*, *precision*, *recall* y *F1*) fueron determinadas usando la totalidad de los datos de prueba (20%), mediante la función *classification_report* de la librería SCIKIT-LEARN [125] para PYTHON.

Cuatro modelos diferentes fueron evaluados para cada clasificación, de esta manera los modelos de árboles de decisión, Bosques Aleatorios, *K-Nearest Neighbors*, SVM y '*Voting*' (promedio de varios modelos) fueron implementados usando la librería SCIKIT-LEARN [125], mientras los modelos Gradient Boosting fueron implementados usando la librería XGBOOST [126], ambas para PYTHON. En caso de La tabla 5 muestra los modelos usados en cada clasificación.

Tabla 5. Parámetros usados para cada una de las seis clasificaciones basados en componentes gICA y cICA. Los algoritmos fueron ejecutados de izquierda a derecha: uso de la matriz de combinación polinomial o la matriz original de características, márgenes Chi Cuadrado e Información Mutua para la selección de características, Kernel y número de componentes usados en la descomposición PCA, número de vecinos y métrica usada para la detección de datos atípicos y los detalles particulares de cada algoritmo de clasificación. Revisar el Anexo 1 - Argumentos de clasificadores para información detallada sobre los parámetros usados en cada modelo. La concatenación de modelos implica el anexo del resultado de la clasificación del primer modelo como un predictor extra en el segundo modelo (además de los predictores originales).

	Comb. Polinom.	Selecc. De Caract.		Red. De Dim.	Atípicos		Algoritmo Usado			
		Chi2	MI		Local Outlier Factor	Algoritmo 1	Algoritmo 2	Algoritmo 3	Algoritmo 4	
gICA-Pot	Original	0.05	0.05	PCA Kernel:linear, NC:3	Local Outlier Factor Acr_NV:20,Acr_M:Cosine NonCr_NV:20,NonCr_M:Cosine	Algoritmo 1 Normalizar(l1), GradientBoosting	Algoritmo 2 Kneighbors	Algoritmo 3 RBF-SVM	Algoritmo 4 'Voting' de alorit. 1,2,3	
gICA-SL	Original	0.0005	0.02	Kernel:coseno, NC:2	Acr_NV:10,Acr_M:Cosine NonCr_NV:10,NonCr_M:Cosine	Estandarizar, Árbol de Decisión	Estandarizar, Normalizar(l1), GradientBoosting, Kneighbors	Estandarizar, Normalizar(l2), GradientBoosting, Linear-SVM	'Voting' de alorit. 1,2,3	
gICA-PME	Polinomial	0.01	0.1	Kernel:coseno, NC:2	Acr_NV:20,Acr_M:Cosine NonCr_NV:20,NonCr_M:Cosine	Normalizar(l1), Árbol de Decisión	Normalizar(l1), Kneighbors	Normalizar(l1), RBF-SVM	'Voting' de alorit. 1,2,3	
cICA-Pot	Original	0.5	0.05	Kernel:linear, NC:3	Acr_NV:15,Acr_M:Cosine NonCr_NV:5,NonCr_M:Cosine	Normalizar(l1), GradientBoosting	Kneighbors	RBF-SVM	'Voting' de alorit. 1,2,3	
cICA-SL	Original	0.0003	0.02	Kernel:coseno, NC:2	Acr_NV:15,Acr_M:Cosine NonCr_NV:20,NonCr_M:Cosine	Estandarizar, Árbol de Decisión	Estandarizar, Kneighbors	Estandarizar, GradientBoosting, Linear-SVM	'Voting' de alorit. 1,2,3	
cICA-PME	Polinomial	0.01	0.2	Kernel:coseno, NC:2	Acr_NV:20,Acr_M:Cosine NonCr_NV:22,NonCr_M:Cosine	Estandarizar, Normalizar('max'), Random Forest	Estandarizar, Kneighbors	Estandarizar, RBF-SVM	'Voting' de alorit. 1,2,3	

5.3 RESULTADOS

5.3.1 COMPONENTES gICA

Mediante el uso de la metodología ICASSO, siguiendo el esquema presentado en la figura 17, 25 fue elegida como la cantidad de componentes óptima, con mayor estabilidad y repetibilidad. De esta manera, 25 componentes fueron extraídas usando la metodología planteada en el módulo 5.2.1. La figura 19 muestra las componentes extraídas.

De las 25 componentes encontradas, doce fueron etiquetadas como neuronales usando la toolbox ICLabel de EEGLAB. La tabla 6 expone la probabilidad media (sobre todos los participantes) de ser neuronal para cada componente, encontrada mediante ICLabel, y su desviación estándar. Las componentes con probabilidad media neuronal mayor al 80% fueron etiquetadas como neuronales, mientras que las restantes fueron etiquetadas como artefactuales.

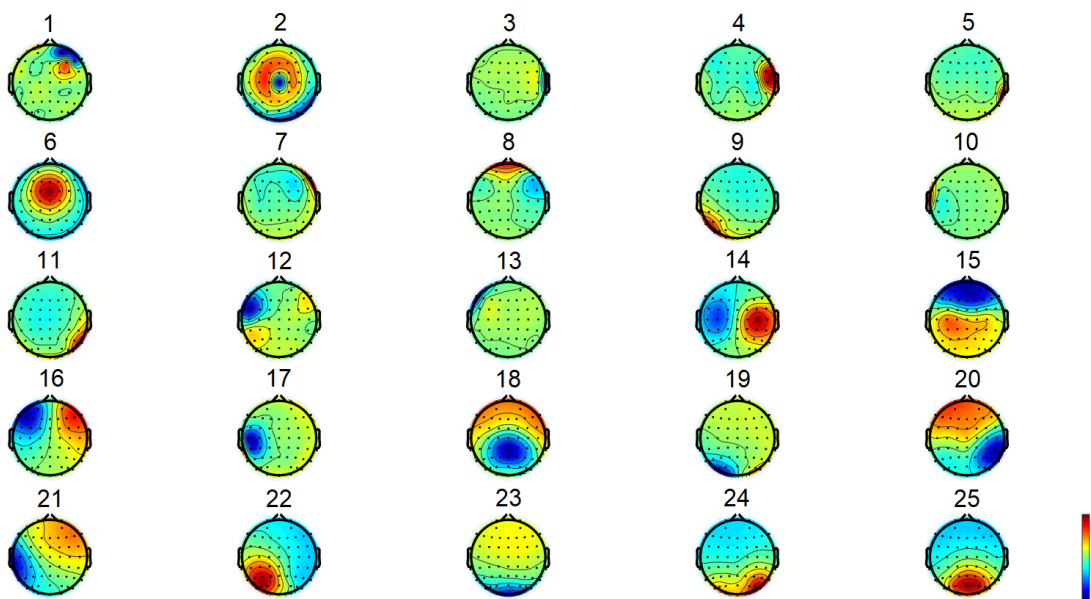


Figura 19. Componentes independientes extraídas mediante la metodología gICA.

Tabla 6. Probabilidad de ser neuronal para cada componente, encontrada mediante ICLabel. Una marca verde indica una componente etiquetada como neuronal, mientras que una marca roja representa una etiqueta artefactual.

	Probabilidad media (neuronal)	Desviación estándar
1	0.0210	0.0242
2	0.4572	0.2125
3	0.2167	0.2273
4	0.1535	0.1507
5	0.6047	0.2854
6	0.8766	0.2487
7	0.3563	0.2099
8	0.0062	0.0099
9	0.7396	0.2779
10	0.2087	0.2356
11	0.8186	0.2656
12	0.1838	0.1463
13	0.2731	0.2150
14	0.9262	0.2569
15	0.9193	0.2552
16	0.0626	0.0780
17	0.3390	0.2397
18	0.9263	0.2569
19	0.8146	0.2630
20	0.9241	0.2563
21	0.8659	0.2508
22	0.9127	0.2536
23	0.9157	0.2546
24	0.9138	0.2563
25	0.9278	0.2573

5.3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO gICA

5.3.2.1 POTENCIA RELATIVA

A la hora de evaluar las diferencias en potencia entre los dos grupos usando las componentes etiquetadas como neuronales, las bandas Beta y Gamma, y el ratio Theta/Beta, presentaron la mayor significancia, teniendo en cuenta que se tomó como significativo un valor $p < 0.05$ y un tamaño del efecto Hedges'g por encima de 0.7 desviaciones estándar. En las figuras 20 y 21 se observa la distribución de las potencias para ambos grupos en las componentes 'neuronales' evaluadas sobre la banda Beta y el ratio Theta/Beta respectivamente, mientras que la tabla 7 expone el resumen de las componentes significativas obtenidas. El anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados' incluye el *False Discovery Ratio* como índice de diferencias estadísticas, entre otros detalles.

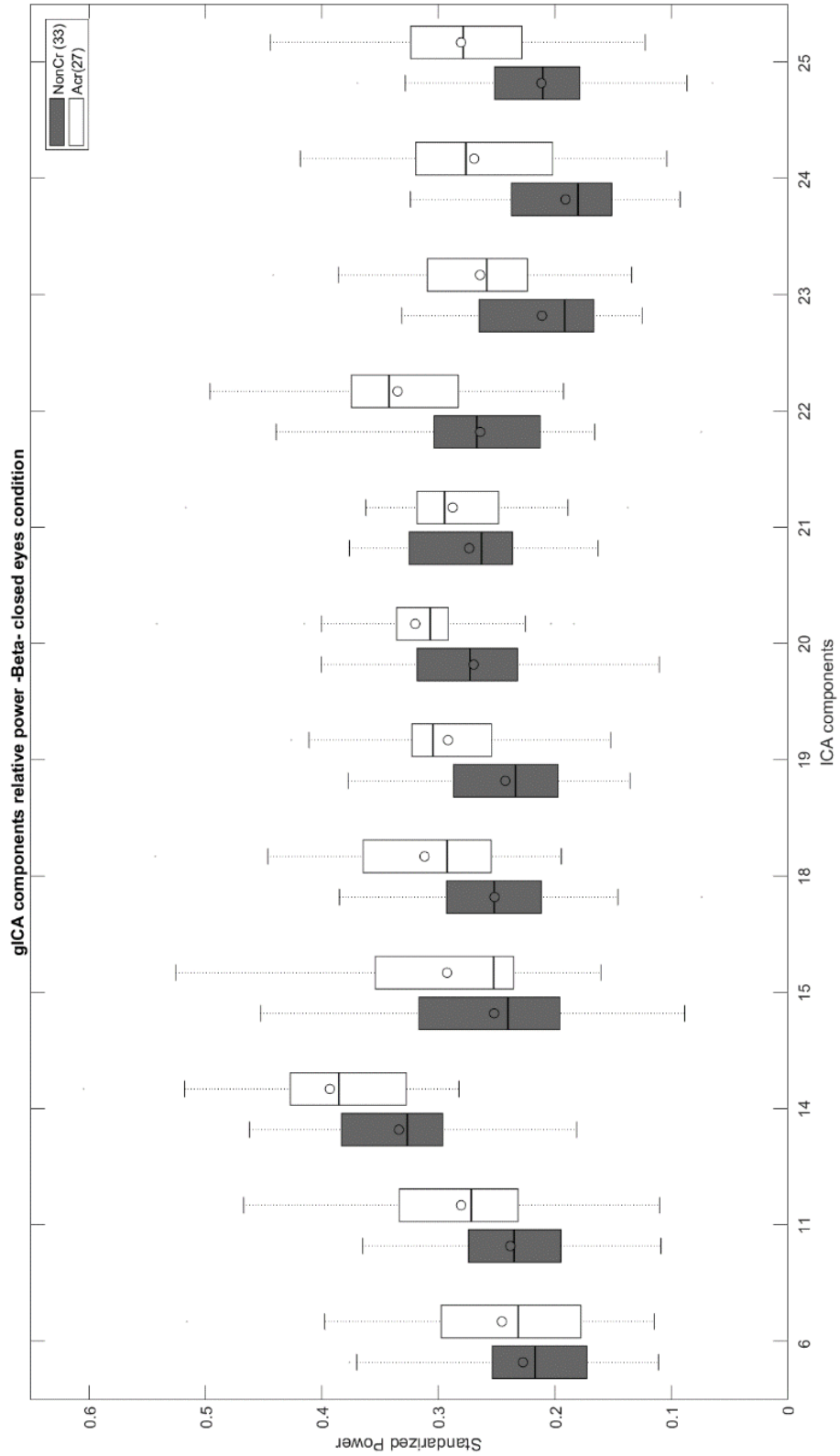


Figura 20. Distribución de potencias en Beta para ACr (claro) y NonCr (oscuro), para componentes gICA etiquetados como neuronales. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

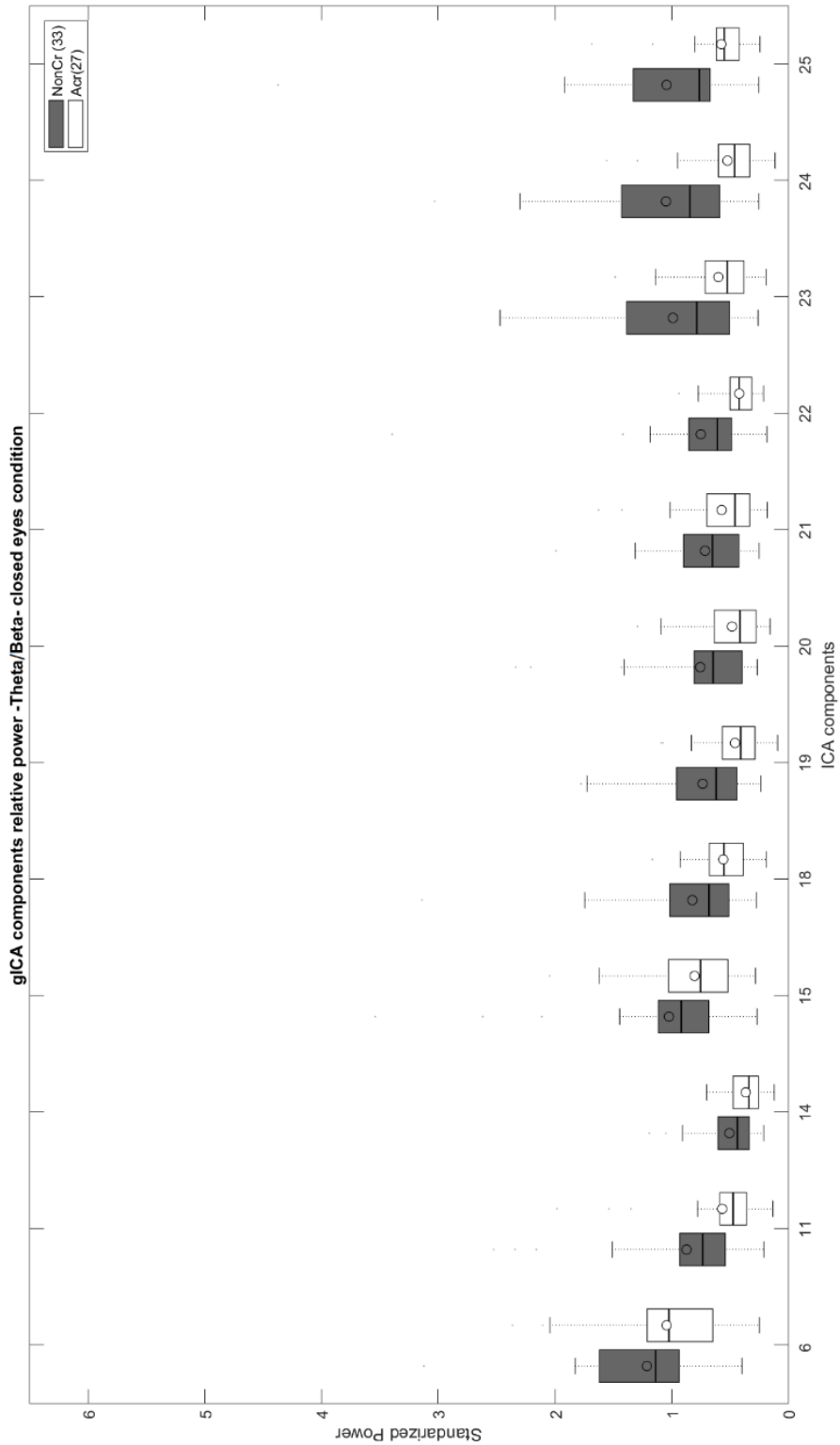


Figura 21. Distribución de potencias en Theta/Beta para ACr (claro) y NonCr (oscuro), para componentes gICA etiquetados como neuronales. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

Tabla 7. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre componentes glCA. Se indican los componentes glCA con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor $p < 0.05$	Hedges'g > 0.7
Delta	SRS	SRS
Theta	11, 19, 20, 22, 23, 24, 25	SRS
Alpha 1	14	SRS
Alpha 2	14	SRS
Beta	11, 14, 15, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25	14, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25
Gamma	6, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 24, 25	6, 14, 15, 18, 22, 25
Theta/Alpha 2	19, 23, 24	SRS
Theta/Beta	11, 14, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25	23, 24
(D+T)/(A2+B)	19, 22, 23, 24, 25	SRS
(D+T)/(A1+A2+B)	19, 24	SRS

En general, las diferencias tendieron a centrarse en mayor medida sobre componentes parietoccipitales, como la 23, 24 y la 25, siendo las componentes 24 y 25 las que mayor diferencia Hedges'g reportaron, con 1.159 y 1.067 desviaciones estándar respectivamente, sobre la banda Beta.

5.3.2.2 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD

Similar a lo observado en el módulo 4.3.1.2, a la hora de evaluar las diferencias estadísticas de la conectividad entre los distintos componentes glCA mediante el valor p , multitud de diferencias significativas (valor $p < 0.05$) fueron encontradas sobre todas las bandas. El uso del tamaño del efecto Hedges'g como índice de significancia resultó en un filtro más 'estricto' sobre los datos obtenidos, debido a que cada pareja de componentes con tamaño Hedges'g > 0.7 presenta también valor $p < 0.05$. Por este motivo, los resultados expuestos en este módulo usan un tamaño del efecto Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar como condición de significancia, teniendo en cuenta que al cumplir esta, también cumplen con un tamaño del efecto < 0.05 . La tabla 8 resume las diferencias encontradas.

Tabla 8. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr. Se indican los componentes neuronales gICA con tamaño de efecto Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar. Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Hedges'g >0.7 Y Valor p < 0.05
Delta	14-19
Theta	SRS
Alpha 1	14-19
Alpha 2	14-19
Beta 1	SRS
Beta 2	SRS
Gamma	14-19
Theta/Alpha 2	SRS
Theta/Beta	11-24
(D+T)/(A2+B1+B2)	11-15
(D+T)/(A1+A2+B1+B2)	11-15,11-24

De esta manera, las mayores diferencias fueron observadas sobre las bandas Delta (componentes 14-19, 0.7546 desviaciones estándar), Alpha 1 (componentes 14-19, 0.7734 desviaciones estándar), Alpha 2 (componentes 14-19, 0.7387 desviaciones estándar), Gamma (componentes 14-19, 0.7196 desviaciones estándar) y los ratios. Theta/Beta (componentes 11-24, 0.7632 desviaciones estándar), (Delta + Theta)/ (Alpha 2 + Beta 1 + Beta 2) (componentes 11-25, 0.8367 desviaciones estándar) y (Delta + Theta)/ (Alpha 1 + Alpha 2 + Beta 1 + Beta 2) (componentes 11-15, 0.9264 desviaciones estándar). La tabla 11 resume los resultados observados.

5.3.2.3 PERCENTAGE MODULATION ENERGY

Al analizar las diferencias entre los grupos estudiados usando la modulación en amplitud de cada componente como índice, se encontraron diferencias principalmente en las modulaciones Theta-Delta, Beta-Alpha, Gamma-Alpha, Beta-Beta, Gamma-Beta y Gamma-Gamma, las figuras 22 y 23 muestran las diferencias entre ACr y NonCr en PME para las modulaciones Theta-Delta y Beta-Alpha respectivamente, en cada una de las 12 componentes calificadas como neuronales. Se tomó como significativo un valor $p < 0.05$ y un tamaño del efecto Hedges'g por encima de 0.7 desviaciones estándar. La tabla 9 expone los resultados significativos obtenidos. El anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados' incluye el *False Discovery Ratio* como índice de diferencias estadísticas, entre otros detalles.

Tabla 9. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre los componentes gICA. Se indican los electrodos con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor $p < 0.05$	Hedges'g > 0.7
Delta-Delta	SRS	SRS
Theta-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	14, 18, 19, 20, 21, 23, 24
Alpha-Delta	14, 18, 19, 20, 22, 23, 24	SRS
Beta-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25	SRS
Gamma-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Theta-Theta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Alpha-Theta	SRS	SRS
Beta-Theta	SRS	SRS
Gamma-Theta	25	SRS
Alpha-Alpha	25	SRS
Beta-Alpha	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Alpha	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Beta-Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Gamma	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25

De esta manera, las mayores diferencias sobre las principales modulaciones se centraron principalmente en componentes mayormente parietoccipitales. Así la componente 14 fue la más significativa en la modulación Theta-Delta, con una diferencia de 0.756 desviaciones estándar. Por otro lado, la componente 25 presentó una diferencia de 0.882 desviaciones estándar en la modulación Beta-Alpha, 0.886 en Gamma-Alpha y 0.825 en Gamma sobre sí misma, siendo la más significativa en este conjunto de modulaciones.

Finalmente, las componentes con mayor efecto Hedges'g en la modulación de la banda Beta sobre si misma fueron la número 21 y la número 6, ambas con 0.849 desviaciones estándar, mientras que la componente 20 resaltó en Gamma-Beta, con una diferencia de 0.867 desviaciones estándar.

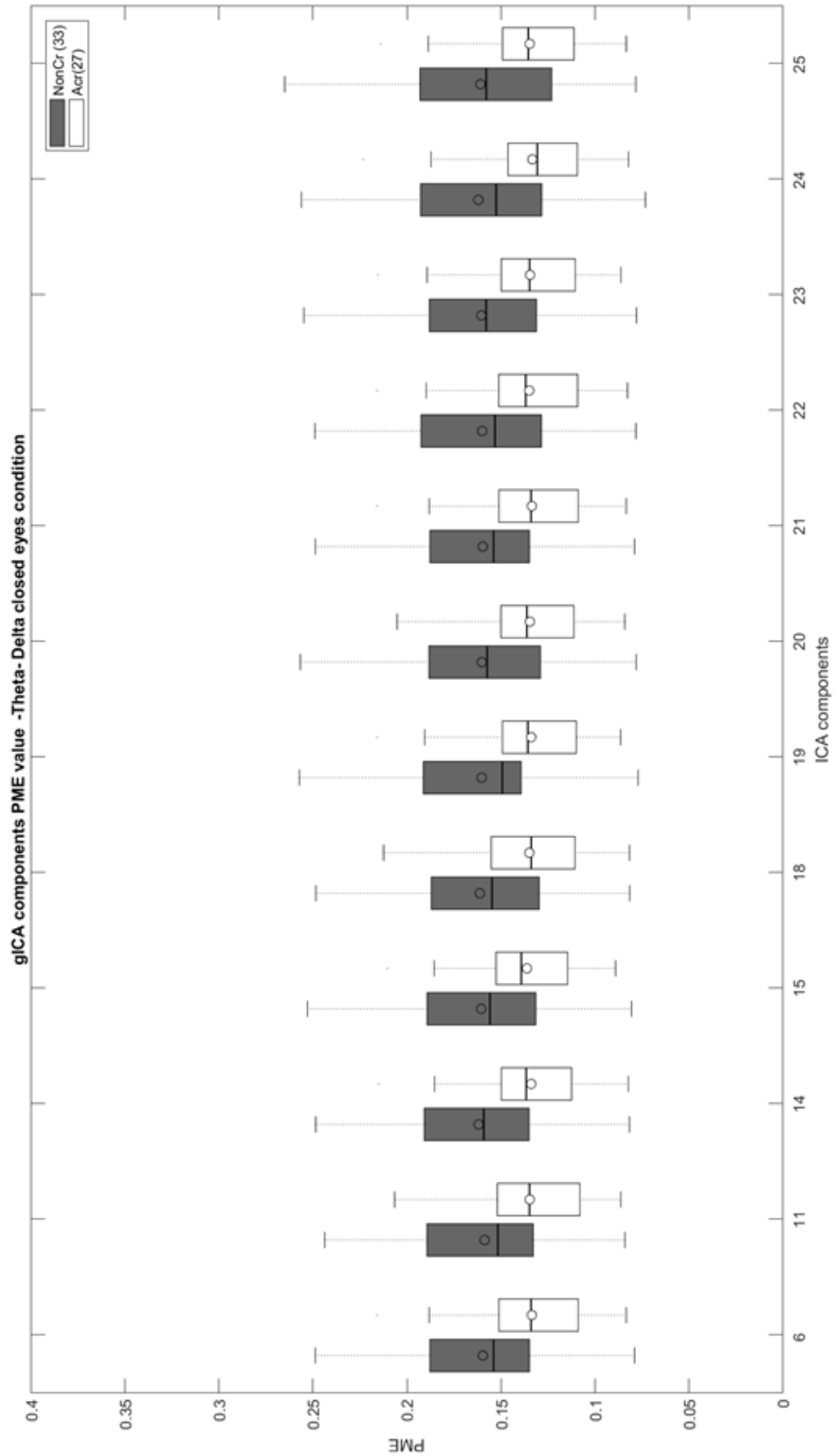


Figura 22. Distribución de PME en la modulación Theta-Delta para ACr (claro) y NonCr (oscuro), sobre los componentes gICA etiquetados como neuronales. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

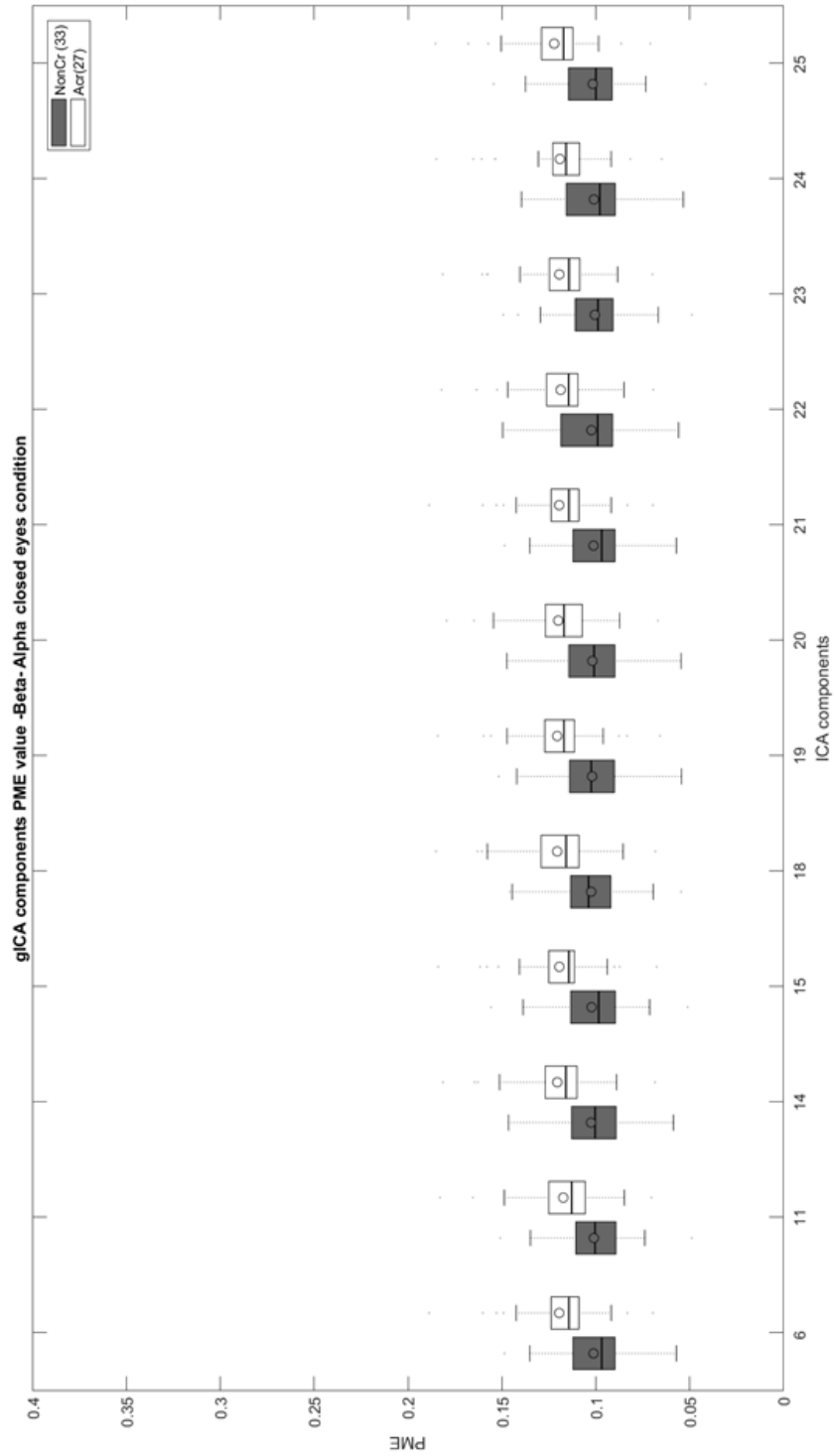


Figura 23. Distribución de PME en la modulación Beta-Alpha para ACr (claro) y NonCr (oscuro), sobre los componentes gICA etiquetados como neuronales. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

5.3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO cICA

A la hora de analizar las 25 componentes encontradas mediante el algoritmo cICA usando las componentes gICA como matriz objetivo, se extrapolaron las 12 etiquetas neuronales calculadas en el módulo 5.3.1. De esta manera, fueron consideradas como neuronales las componentes 6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 25.

5.3.3.1 POTENCIA RELATIVA

Los resultados observados luego del cálculo de la potencia relativa sobre las componentes gICA indican diferencias principalmente en las bandas Theta, Beta y en el ratio Theta/Beta. Tomándose como significativo un valor $p < 0.05$ y un tamaño del efecto Hedges'g por encima de 0.7 desviaciones estándar. La tabla 10 resume los resultados obtenidos. El anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados' incluye el *False Discovery Ratio* como índice de diferencias estadísticas, entre otros detalles.

De esta manera, las componentes 22, 24 y 25 sobre la banda Beta presentaron las mayores diferencias, con 1.112, 0.992 y 0.933 desviaciones estándar respectivamente, seguidas por la componente 22 en Theta, con 0.932 desviaciones estándar. Las figuras 24 y 25 indican las distribuciones de las componentes etiquetadas como neuronales en las bandas Beta y Theta respectivamente, para los dos grupos analizados.

Tabla 10. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre componentes cICA. Se indican los electrodos con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor $p < 0.05$	Hedges'g > 0.7
Delta	19	SRS
Theta	11,14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	11, 14, 22, 24
Alpha 1	14, 15, 18, 20, 25	SRS
Alpha 2	14, 15, 18, 20	SRS
Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	11, 14, 18, 22, 23, 24, 25
Gamma	6, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 24, 25	14, 25
Theta/Alpha 2	11, 19, 21, 22, 23, 24	SRS
Theta/Beta	11, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	11, 14, 19, 22, 24, 25
(D+T)/(A2+B)	6, 11, 19, 21, 22, 23, 24, 25	19
(D+T)/(A1+A2+B)	11, 19, 22, 23, 24	19

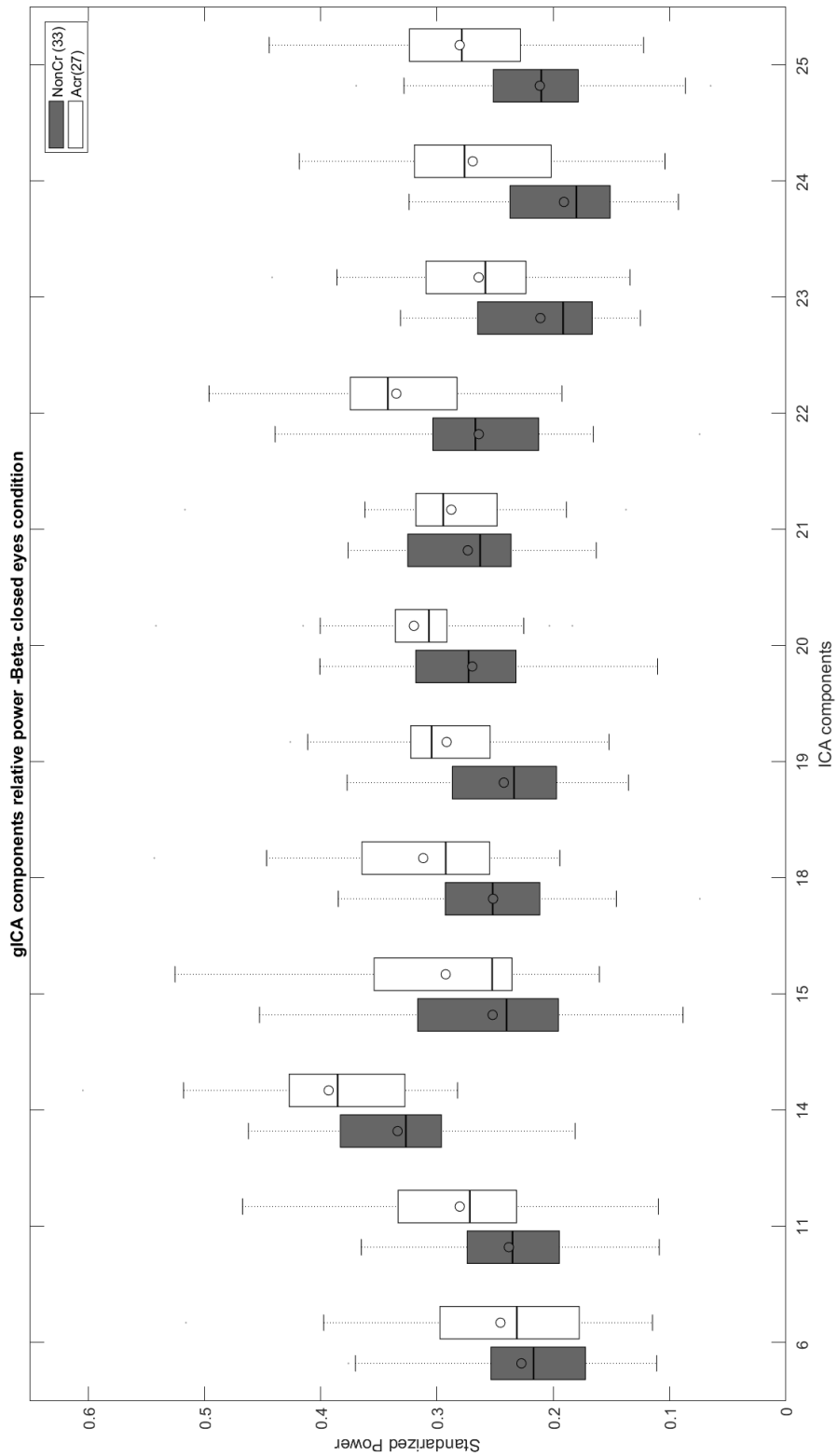


Figura 24. Distribución de potencias en Beta para ACr (claro) y NonCr (oscuro), para los componentes cICA etiquetados como neuronales. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

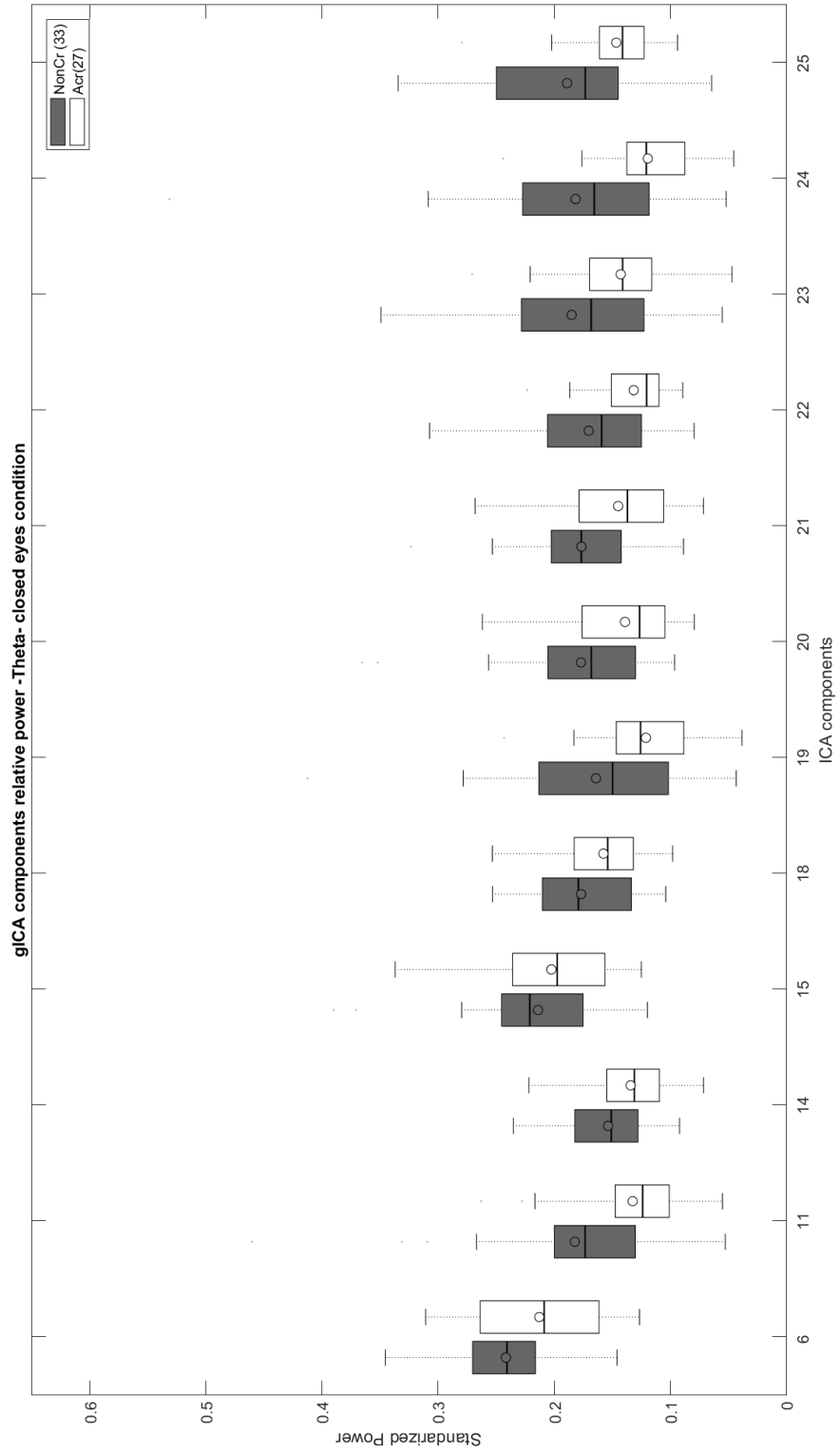


Figura 25. Distribución de potencias en Theta para ACr (claro) y NonCr (oscuro), para los componentes cICA etiquetados como neuronales. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

5.3.3.2 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD

De manera similar a la observada en los módulos 4.3.1.2 y 5.3.2.2, una diferencia Hedges'g mayor a 0.7 desviaciones estándar fue usada como medida de significancia estadística, debido a que se observó un 'filtro' mas 'estricto' sobre las diferencias analizadas, teniendo en cuenta que cada pareja de componentes, al cumplir la condición de un tamaño Hedges'g mayor a 0.7 desviaciones estándar, también cumplían con un valor $p < 0.05$.

Así, las mayores diferencias fueron observadas sobre las bandas Delta (componentes 20-25, 0.8166 desviaciones estándar), Theta (componentes 15-18, 0.8016 desviaciones estándar), Alpha 1 (componentes 20-25, 0.7821 desviaciones estándar), Alpha 2 (componentes 20-25, 0.7255 desviaciones estándar) y Beta 1 (componentes 19-18, 0.7090 desviaciones estándar). La tabla 11 resume los resultados observados.

Tabla 11. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr. Se indican los componentes cICA neuronales con tamaño de efecto Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar. Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Hedges'g >0.7 Y Valor p < 0.05
Delta	14-22, 20-25
Theta	15-18
Alpha 1	20-25
Alpha 2	20-25
Beta 1	19-18, 20-25
Beta 2	SRS
Gamma	SRS
Theta/Alpha 2	SRS
Theta/Beta	SRS
(D+T)/(A2+B1+B2)	SRS
(D+T)/(A1+A2+B1+B2)	SRS

5.3.3.3 PERCENTAGE MODULATION ENERGY

Luego de calcular la modulación en amplitud entre las distintas bandas sobre las componentes analizadas, se encontraron diferencias principalmente en las modulaciones Theta-Delta, Beta- Alpha, Gamma- Alpha, Beta-Beta, Gamma-Beta y Gamma-Gamma. Se tomó como significativo un valor $p < 0.05$ y un tamaño del efecto Hedges'g por encima de 0.7 desviaciones estándar. Las figuras 26 y 27 muestran la distribución obtenida sobre la modulación Theta-Delta y Beta-Alpha respectivamente, mientras que la tabla 12 resume las diferencias encontradas a lo largo de las modulaciones de todas las bandas. El anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados' incluye el *False Discovery Ratio* como índice de diferencias estadísticas, entre otros detalles.

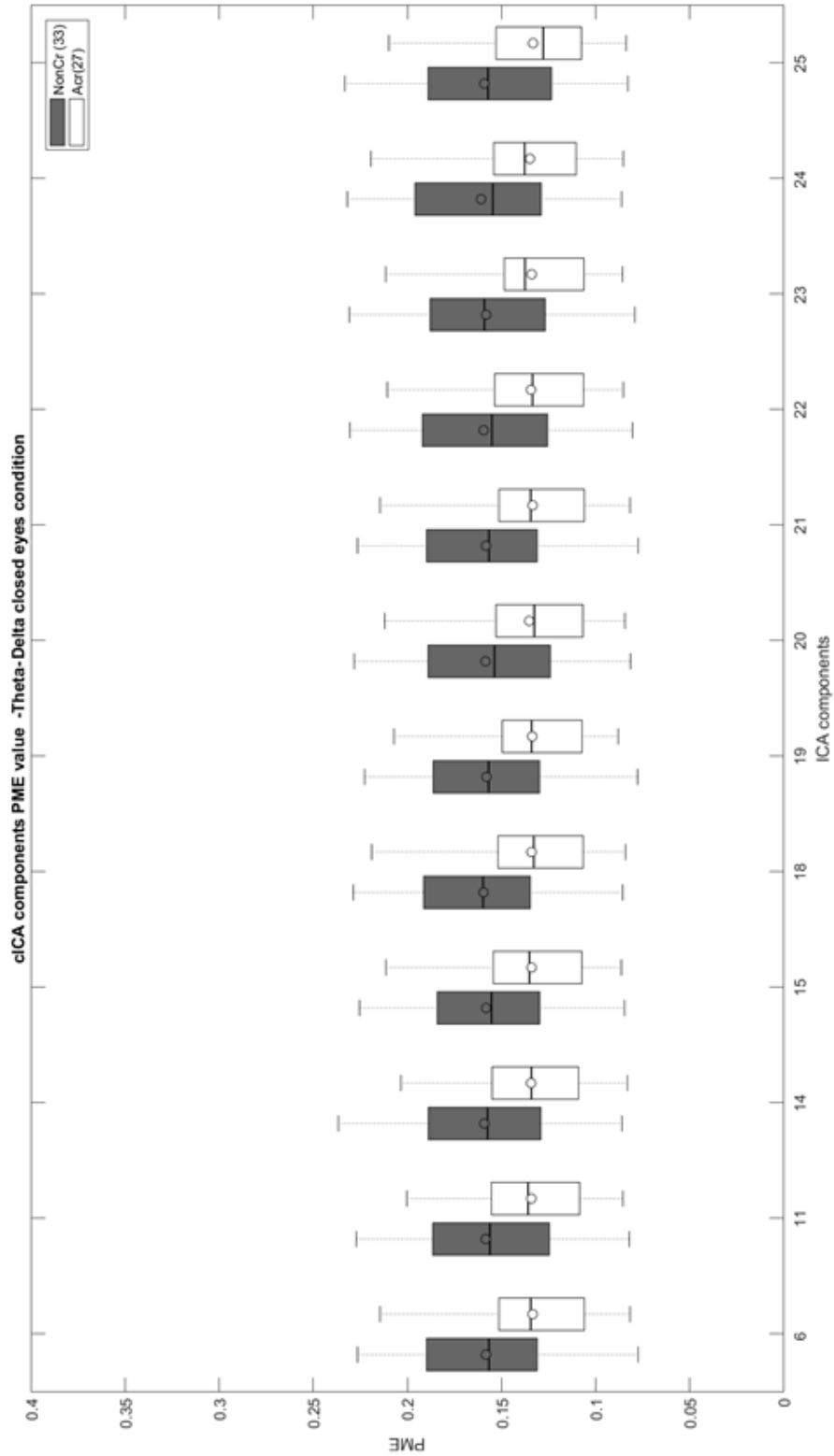


Figura 26. Distribución de PME en la modulación Theta-Delta para ACr (claro) y NonCr (oscuro), sobre los componentes cICA etiquetados como neuronales. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

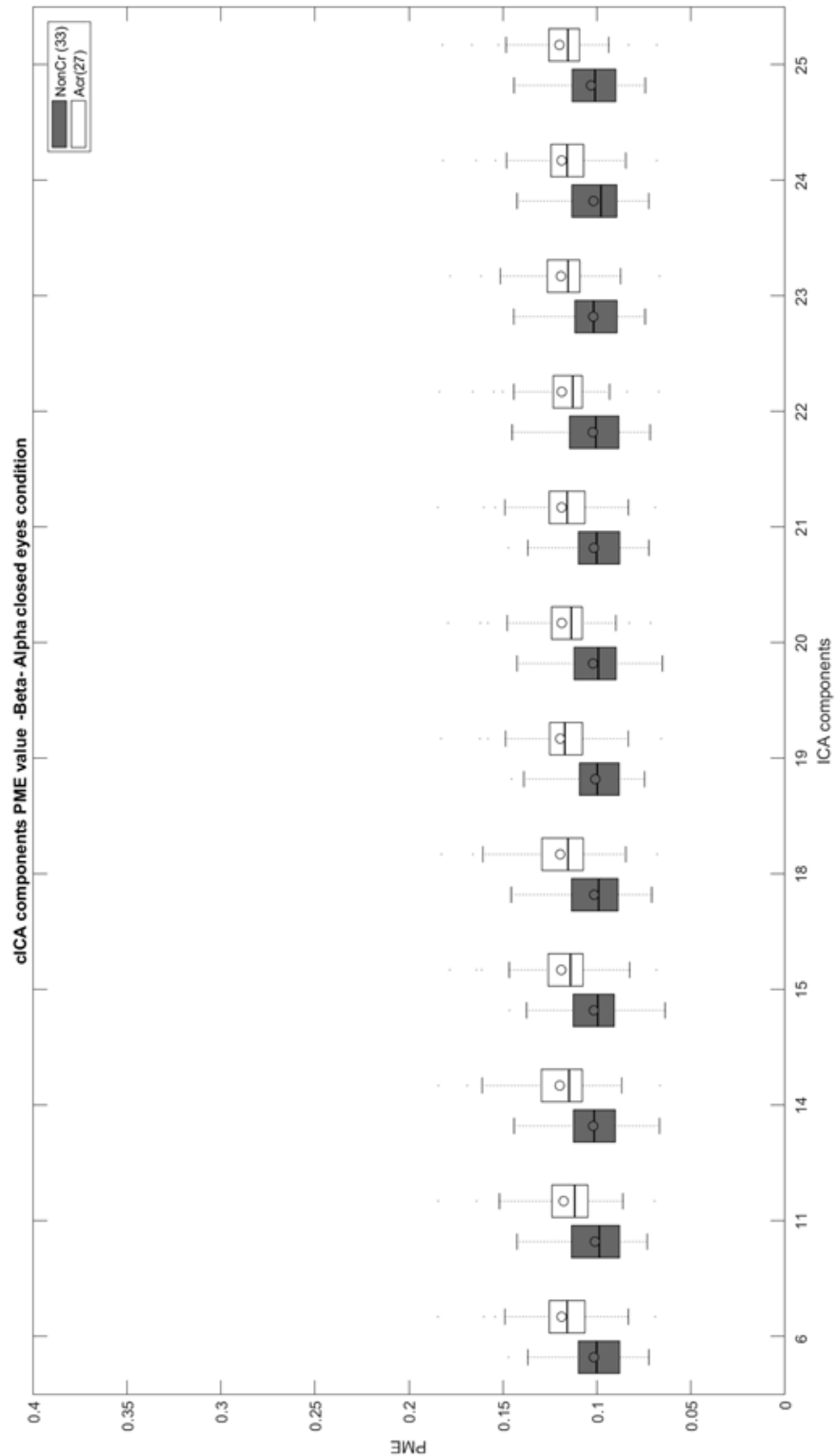


Figura 27. Distribución de PME en la modulación Beta-Alpha para ACr (claro) y NonCr (oscuro), sobre los componentes ciCA etiquetados como neuronales. La línea sólida dentro de las cajas representa la mediana, mientras la circunferencia representa la media.

Tabla 12. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre componentes cICA. Se indican los electrodos con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor $p < 0.05$	Hedges'g > 0.7
Delta-Delta	SRS	SRS
Theta-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 18, 21, 22, 24, 25
Alpha-Delta	14, 18, 25	SRS
Beta-Delta	11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Gamma-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Theta-Theta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Alpha-Theta	SRS	SRS
Beta-Theta	SRS	SRS
Gamma-Theta	SRS	SRS
Alpha-Alpha	SRS	SRS
Beta-Alpha	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Alpha	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Beta-Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Gamma	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25

Las componentes 20 y 22 destacaron a la hora de evaluar la relevancia estadística entre las distintas modulaciones. Así, la componente 20 presentó la mayor diferencia Hedges'g para Gamma-Beta y Gamma-Gamma, con 0.919 desviaciones estándar y 0.821 desviaciones estándar respectivamente. La componente 22, por otro lado, destacó en las modulaciones Gamma-Alpha y Beta-Beta, con 0.854 desviaciones estándar y 0.877 desviaciones estándar respectivamente.

Finalmente, la componente 24 presentó el tamaño Hedges'g más alto a la hora de evaluar la modulación de Theta-Delta, con 0.731 desviaciones estándar, mientras que la componente 19 mostró la mayor diferencia en Beta-Alpha, con 0.854 desviaciones estándar.

5.3.4 CLASIFICACIÓN BASADA EN gICA

De acuerdo a lo indicado en el módulo 5.2.6, las componentes 14, 22 y 25 fueron seleccionadas para su uso en los algoritmos de aprendizaje de máquina. De esta forma, las características asociadas a estas componentes fueron usadas como entrada en los modelos entrenados. La figura 28 expone los mapas topológicos de las componentes seleccionadas.

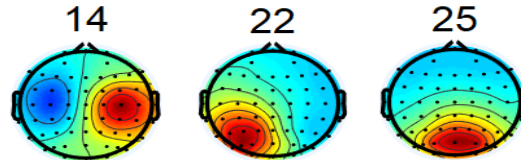


Figura 28. Componentes seleccionadas para el entrenamiento de los modelos de aprendizaje de máquina.

5.3.4.1 POTENCIA RELATIVA

A la hora de entrenar distintos modelos usando la potencia relativa obtenida de las componentes gICA 14, 22 y 25 (consultar el anexo 2 para mayor información sobre las características específicas usadas en cada modelo), dos sujetos de cada grupo fueron seleccionados como atípicos, mediante la función *LocalOutlierFactor*, de SKLearn. La figura 29 muestra la distribución de los sujetos usando dos de las tres componentes PCA seleccionadas. El porcentaje de la varianza total explicado por cada una de las componentes PCA fue de 60.96%, 32.87% y 3.59% respectivamente.

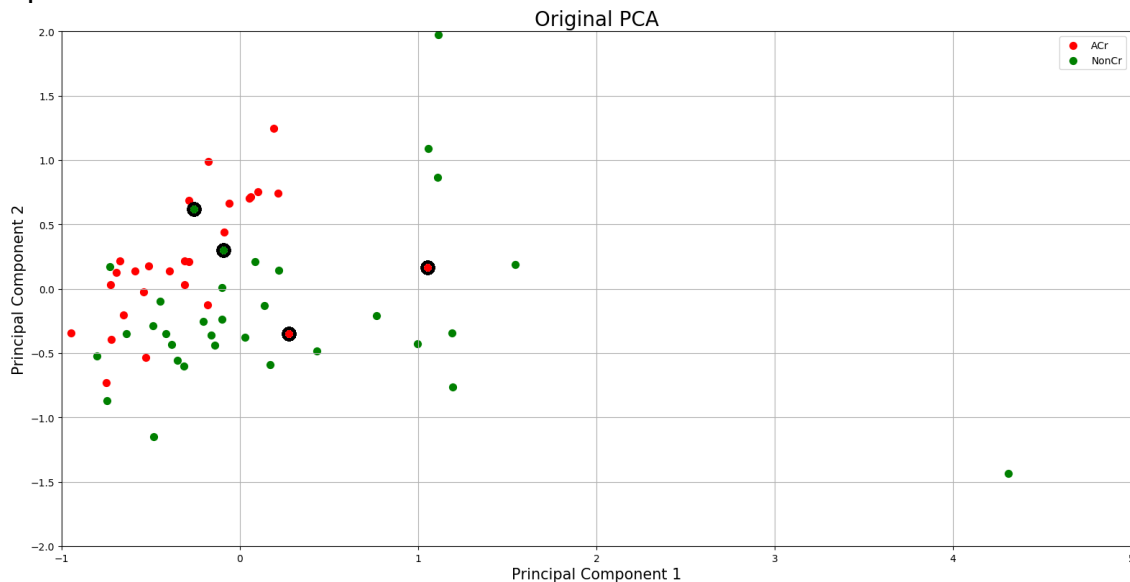


Figura 29. Muestras de ambos grupos basadas en la potencia relativa de las componentes gICA, en el espacio PCA. Las muestras resaltadas en negro representan los sujetos eliminados en el filtrado de atípicos.

Para la clasificación de las muestras, cuatro modelos fueron entrenados: *Gradient Boosting*, *K-neighbors*, *RBF-SVM*, y un modelo de votación compuesto de los tres anteriores. El modelo basado en *SVM* obtuvo los mejores resultados (error de entrenamiento: 89%, error de prueba: 83%), seguido del modelo basado en *K-neighbors* (error de entrenamiento: 86%, error de prueba: 83%) y el modelo *Gradient Boosting* (error de entrenamiento: 81%, error de prueba: 75%). La clasificación basada en el voto de los tres modelos anteriores presentó problemas de sobreentrenamiento. La tabla 13 resume los resultados del modelo *SVM*, los detalles sobre los modelos restantes pueden ser encontrados en el anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados'.

Tabla 13. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.

Modelo SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.89			
Error de prueba (accuracy)	0.83			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.8	0.8	0.8	5
NonCr	0.86	0.86	0.86	7
Accuracy			0.83	12
Macro avg	0.83	0.83	0.83	12
Weighted avg	0.83	0.83	0.83	12

5.3.4.2 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD

A la hora de entrenar distintos modelos usando el índice SL obtenido entre las componentes gICA 14, 22 y 25 (consultar el anexo 2 para mayor información sobre las características específicas usadas en cada modelo), dos sujetos de cada grupo fueron seleccionados como atípicos, mediante la función *LocalOutlierFactor*, de SKLearn. La figura 30 muestra la distribución de los sujetos usando las dos componentes PCA seleccionadas. El porcentaje de la varianza total explicado por cada una de las componentes PCA fue de 84.90% y 15.09% respectivamente.

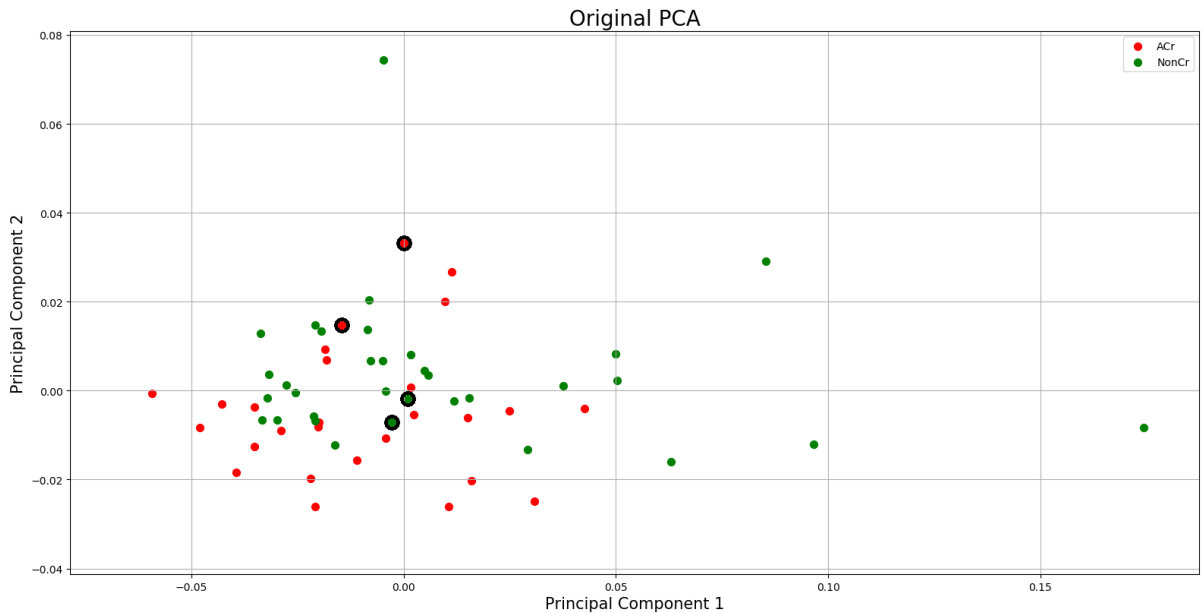


Figura 30. Muestras de ambos grupos basadas en el índice SL de las componentes gICA, en el espacio PCA. Las muestras resaltadas en negro representan los sujetos eliminados en el filtrado de atípicos.

Para la clasificación de las muestras, cuatro modelos fueron entrenados: Árbol de Decisión, *Gradient Boosting + K-neighbors*, *Gradient Boosting + Linear-SVM*, y un modelo de votación compuesto de los tres anteriores. El modelo basado en *Gradient Boosting + Linear-SVM* obtuvo los mejores resultados (error de entrenamiento: 77%, error de prueba: 75%). Los modelos restantes presentaron igual rendimiento (error de entrenamiento: 75%, error de prueba: 75%). La tabla 14 resume los resultados del modelo *Gradient Boosting + Linear-SVM*, los detalles sobre los modelos restantes pueden ser encontrados en el anexo 2 ‘Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados’.

Tabla 14. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + Linear-SVM sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.

Modelo Gradient Boosting + SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

5.3.4.3 PERCENTGE MODULATION ENERGY

A la hora de entrenar distintos modelos usando el valor PME obtenido de las componentes gICA 14, 22 y 25 (consultar el anexo 2 para mayor información sobre las características específicas usadas en cada modelo), dos sujetos de cada grupo fueron seleccionados como atípicos, mediante la función *LocalOutlierFactor*, de SKLearn. La figura 31 muestra la distribución de los sujetos usando las dos componentes PCA seleccionadas. El porcentaje de la varianza total explicado por cada una de las componentes PCA fue de 64.52% y 35.48% respectivamente.

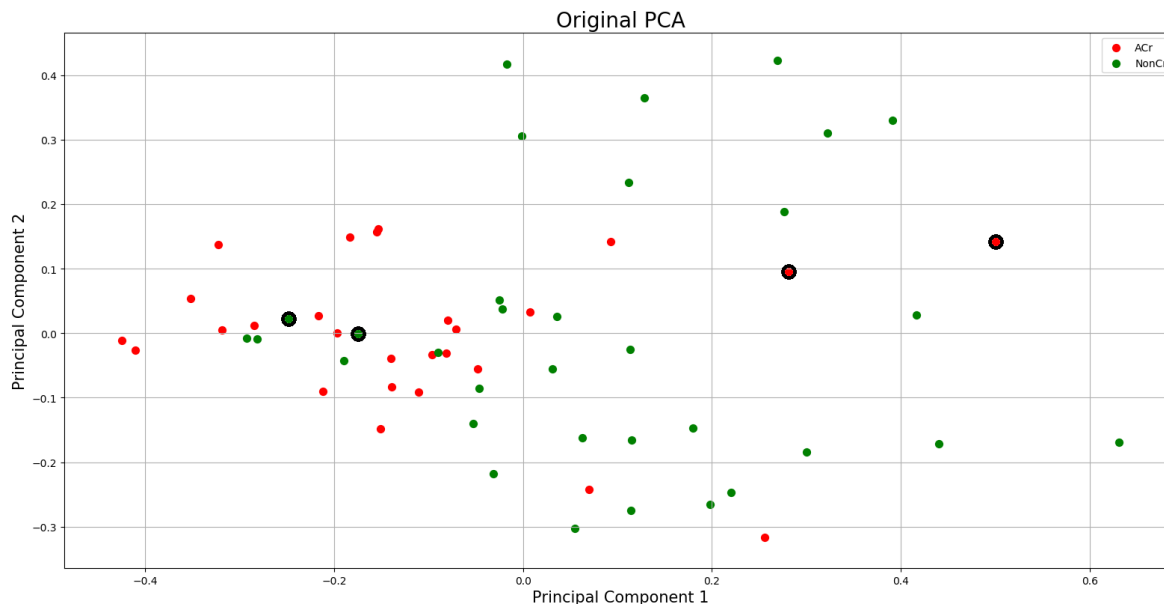


Figura 31. Muestras de ambos grupos basadas en el valor PME de las componentes gICA, en el espacio PCA. Las muestras resaltadas en negro representan los sujetos eliminados en el filtrado de atípicos.

Para la clasificación de las muestras, cuatro modelos fueron entrenados: Árbol de decisión, *K-neighbors*, *RBF-SVM*, y un modelo de votación compuesto de los tres anteriores. Los modelos basados en Árboles de decisión y votaciones obtuvieron los mejores resultados, presentando igual rendimiento (error de entrenamiento: 89%, error de prueba: 75%), seguidos del modelo basado en *RBF-SVM* (error de entrenamiento: 82%, error de prueba: 75%) y el modelo *K-neighbors* (error de entrenamiento: 82%, error de prueba: 67%). La tabla 15 resume los resultados de los modelos basados en Árboles de decisión y votación, los detalles sobre los modelos restantes pueden ser encontrados en el anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados'.

Tabla 15. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un árbol de decisión/votación sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.

Modelo de árbol de decisión				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.89			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.75	0.6	0.67	5
NonCr	0.75	0.86	0.8	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.73	0.73	12
Weighted avg	0.75	0.75	0.74	12

5.3.5 CLASIFICACIÓN BASADA EN cICA

A la hora de entrenar los modelos usando características derivadas de los componentes cICA encontrados, las componentes 14, 22 y 25 fueron extrapoladas de los resultados obtenidos en el módulo 5.3.4. La figura 28 muestra los mapas topológicos de las componentes seleccionadas.

5.3.5.1 POTENCIA RELATIVA

Luego de entrenar distintos modelos usando la potencia relativa obtenida de las componentes cICA 14, 22 y 25 (consultar el anexo 2 para mayor información sobre las características específicas usadas en cada modelo), dos sujetos de cada grupo fueron seleccionados como atípicos, mediante la función *LocalOutlierFactor*, de SKLearn. La figura 32 muestra la distribución de los sujetos usando dos de las tres componentes PCA seleccionadas. El porcentaje de la varianza total explicado por cada una de las componentes PCA fue de 84.42%, 10.47% y 5.11% respectivamente.

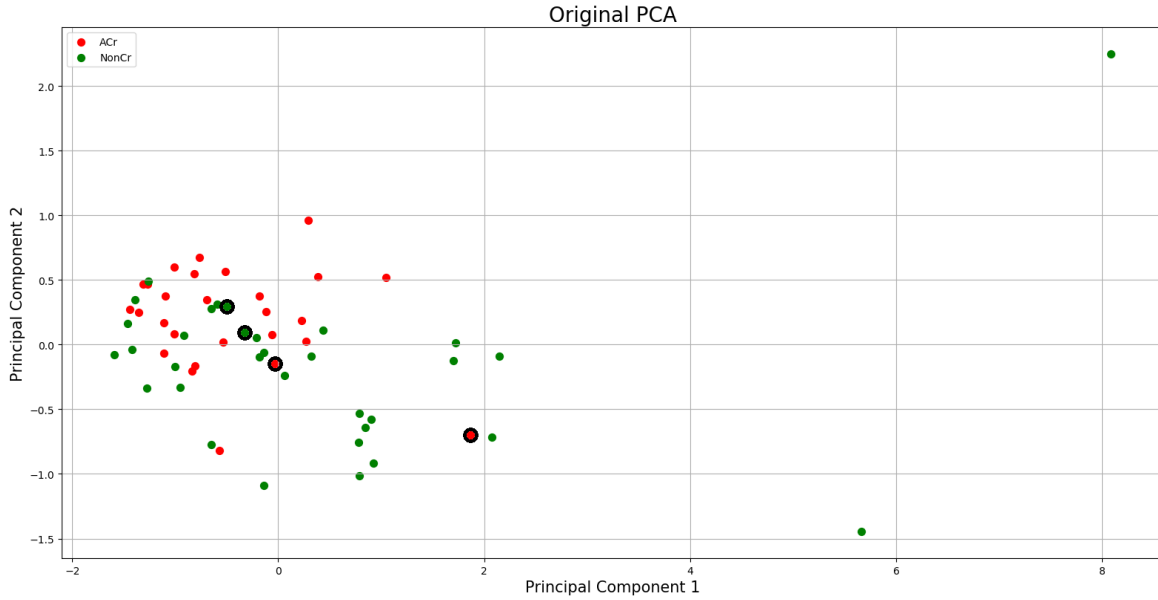


Figura 32. Muestras de ambos grupos basadas en potencia la relativa de las componentes cICA, en el espacio PCA. Las muestras resaltadas en negro representan los sujetos eliminados en el filtrado de atípicos.

Para la clasificación de las muestras, cuatro modelos fueron entrenados: *Gradient Boosting*, *K-neighbors*, *RBF-SVM*, y un modelo de votación compuesto de los tres anteriores. El modelo basado en *SVM* obtuvo los mejores resultados (error de entrenamiento: 84%, error de prueba: 83%), seguido del modelo basado votaciones (error de entrenamiento: 79%, error de prueba: 75%), el modelo *Gradient Boosting* (error de entrenamiento: 77%, error de prueba: 75%) y, por último, el modelo basado en *K-neighbors* (error de entrenamiento: 70%, error de prueba: 67%). La tabla 16 resume los resultados del modelo *SVM*, los detalles sobre los modelos restantes pueden ser encontrados en el anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados'.

Tabla 16. Resultados obtenidos usando un modelo basado en *RBF-SVM* sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.

Modelo SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.84			
Error de prueba (accuracy)	0.83			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.8	0.8	0.8	5
NonCr	0.86	0.86	0.86	7
Accuracy			0.83	12
Macro avg	0.83	0.83	0.83	12
Weighted avg	0.83	0.83	0.83	12

5.3.5.2 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD

·
A la hora de entrenar distintos modelos usando el índice SL obtenido entre las componentes cICA 14, 22 y 25 (consultar el anexo 2 para mayor información sobre las características específicas usadas en cada modelo), dos sujetos de cada grupo fueron seleccionados como atípicos, mediante la función *LocalOutlierFactor*, de SKLearn. La figura 33 muestra la distribución de los sujetos usando las dos componentes PCA seleccionadas. El porcentaje de la varianza total explicado por cada una de las componentes PCA fue de 97.29% y 2.71% respectivamente.

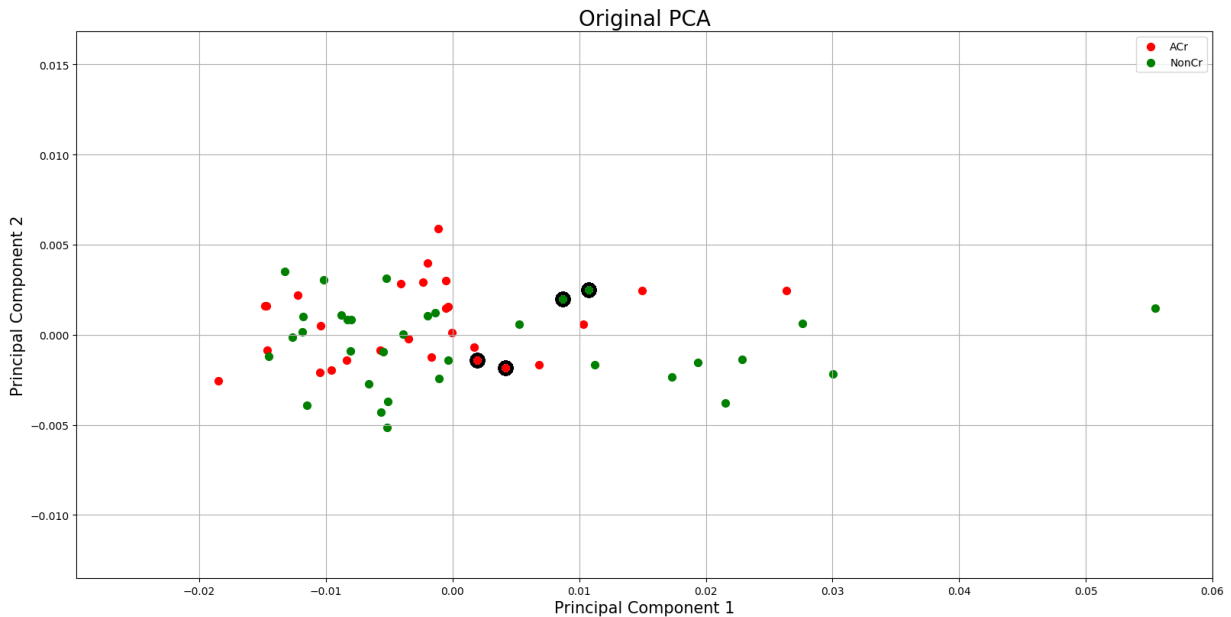


Figura 33. Muestras de ambos grupos basadas en el índice SL de las componentes cICA, en el espacio PCA. Las muestras resaltadas en negro representan los sujetos eliminados en el filtrado de atípicos.

Para la clasificación de las muestras, cuatro modelos fueron entrenados: Árbol de Decisión, *K-neighbors*, *Gradient Boosting + Linear-SVM*, y un modelo de votación compuesto de los tres anteriores. De los modelos evaluados, ninguno presentó un rendimiento adecuado, mostrando todos un error de prueba por debajo del 70%. La tabla 17 resume los resultados del modelo *K-neighbors*, los detalles sobre los modelos restantes pueden ser encontrados en el anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados'.

Tabla 17. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.

Modelo K-neighbors				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.68			
Error de prueba (accuracy)	0.66			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.57	0.8	0.67	5
NonCr	0.8	0.57	0.67	7
Accuracy			0.67	12
Macro avg	0.69	0.69	0.67	12
Weighted avg	0.7	0.67	0.67	12

5.3.5.3 PERCENTAGE MODULATION ENERGY

A la hora de entrenar distintos modelos usando el valor PME obtenido de las componentes cICA 14, 22 y 25 (consultar el anexo 2 para mayor información sobre las características específicas usadas en cada modelo), dos sujetos de cada grupo fueron seleccionados como atípicos, mediante la función *LocalOutlierFactor*, de SKLearn. La figura 34 muestra la distribución de los sujetos usando las dos componentes PCA seleccionadas. El porcentaje de la varianza total explicado por cada una de las componentes PCA fue de 99.30% y 0.69% respectivamente.

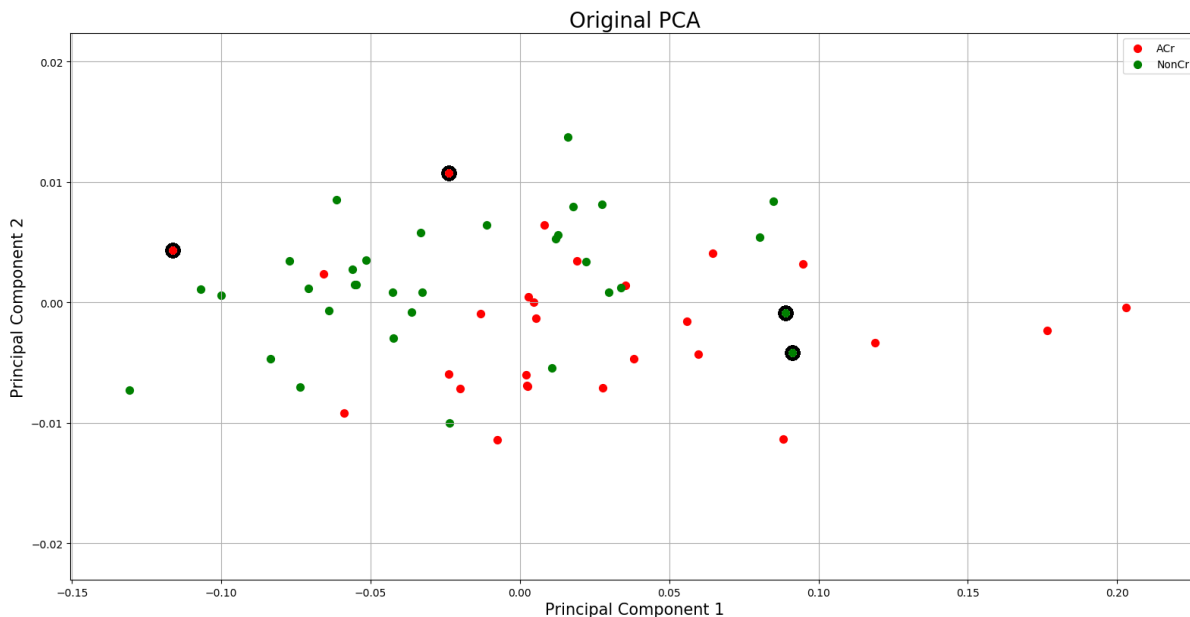


Figura 34. Muestras de ambos grupos basadas en el valor PME de las componentes cICA, en el espacio PCA. Las muestras resaltadas en negro representan los sujetos eliminados en el filtrado de atípicos.

Para la clasificación de las muestras, cuatro modelos fueron entrenados: *Random Forest*, *K-neighbors*, *RBF-SVM*, y un modelo de votación compuesto de los tres anteriores. El modelo basado en *K-neighbors* obtuvo en mayor rendimiento (error de entrenamiento: 77%, error de prueba: 75%), seguido por los modelos basados en *Random Forest* y *RBF-SVM*, los cuales presentaron rendimiento similar (error de entrenamiento: 75%, error de prueba: 75%). Finalmente, la clasificación basada en el voto de los tres modelos anteriores presentó problemas de sobreentrenamiento. La tabla 18 resume los resultados del modelo *K-neighbors*, los detalles sobre los modelos restantes pueden ser encontrados en el anexo 2 ‘Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados’.

Tabla 18. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.

Modelo K-neighbors				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

5.4 DISCUSIÓN

Comparando los resultados estadísticos obtenidos en el capítulo 4 con los presentes, cabe resaltar el desempeño de componentes parietoccipitales (como las componentes 20, 22, 23, 24 y 25), especialmente al analizar potencia relativa y PME. La importancia de estas componentes al ser asociada a los resultados parietoccipitales relevantes observados en el capítulo 4 indica la captura de patrones evidenciados a nivel de electrodos por parte de las CI. Esto, junto a la alta probabilidad neuronal arrojada por ICLabel en estas componentes podría indicar que los patrones diferenciadores observados en regiones parietoccipitales obedecen a fuentes neuronales. Finalmente, aparte de patrones parietoccipitales, la importancia evidenciada por la componente 14 demuestra también influencia interhemisférica, sin embargo, son necesarios mayores estudios para aclarar el posible significado fisiológico de esta.

Por otro lado, se evidencia una disminución en las diferencias encontradas implementando índices SL en componentes independientes, a comparación de su contraparte en canales, las cuales presentaron alta relevancia en regiones parietoccipitales y temporales. Esto podría deberse a la naturaleza linealmente

independiente de las componentes, la cual podría afectar el desempeño de los índices de conectividad SL. Las diferencias encontradas a lo largo de distintas bandas podrían deberse a relaciones no lineales captadas por el algoritmo SL o a dependencias remanentes del análisis ICA. Este comportamiento podría explicar el bajo desempeño de los modelos clasificatorios obtenidos en el presente capítulo entrenados con estos índices, al comparación de su contraparte entrenada con potencia relativa.

A la hora de analizar los resultados al realizar las distintas clasificaciones, resalta el modelo RBF-SVM obtenido al usar la potencia relativa de los componentes gICA, con *Accuracy* de entrenamiento de un 89% y de prueba de un 83%, seguido por su equivalente cICA con *Accuracy* de entrenamiento de un 84% y de prueba de un 83%.

Así, los resultados obtenidos usando componentes gICA y cICA son comparables y presentan distribuciones parecidas en la mayoría de aspectos. Entre las diferencias, resalta una mayor significancia estadística sobre la potencia de la banda Theta usando componentes cICA, y mejores resultados clasificando la conectividad (valor SL) obtenida entre las componentes gICA. Sin embargo, la capacidad del análisis cICA de resaltar diferencias individuales de cada sujeto, en general, no se ve reflejado en el desempeño de los modelos de clasificación entrenados, obteniendo resultados similares usando análisis gICA, el cual resulta más rápido y práctico de calcular.

Analizando la relación entre la significancia estadística y el potencial clasificador de una característica dada, todas las características relevantes a la hora de entrenar los modelos presentaron un tamaño del efecto Hedges'g mayor a 0.7 desviaciones estándar. Sin embargo, el efecto opuesto no se presenta. Es decir, no todas las características que obtuvieron un tamaño del efecto hedges'g mayor a 0.7 desviaciones estándar resultaron relevantes en la clasificación.

En este orden de ideas, es relevante analizar la banda Gamma y su impacto en los modelos clasificatorios. Observando los resultados del capítulo 4, Gamma presentó un rendimiento similar a Beta a la hora de evaluar diferencias estadísticamente significativas, especialmente sobre la potencia relativa, donde fueron las dos bandas con mayores diferencias. Esta relevancia, sin embargo, no se vio reflejada a la hora de medir su importancia en los clasificadores entrenados con características espectrales, en donde su influencia en el rendimiento estos fue reducida, siendo la banda de menor relevancia en el cálculo de las componentes principales (PCA). Esto, junto a la poca evidencia de su comportamiento en la evolución de la EA (discutido en el capítulo 4), podría indicar la inhabilidad de esta banda de establecer patrones diferenciadores claros para EA temprana, o que dichos patrones son complejos de analizar y se requieren más estudios para aclarar su evolución. Es importante aclarar, sin embargo, que su eliminación por completo de los modelos basados en potencia repercutía en una pequeña disminución en el rendimiento de estos.

Por otro lado, la dimensionalidad del espacio de características demostró ser un factor importante al momento de elegir el preprocesamiento adecuado de los datos, antes de realizar la clasificación. El efecto adverso de un limitado número de muestras a la hora de plantear un modelo de alta dimensionalidad es conocido, y puede acarrear una disminución en el desempeño del modelo en cuestión y una alta varianza a la hora de realizar el entrenamiento [127]. Teniendo en cuenta que un reducido número de muestras es una condición usual a la hora de analizar la EA [12], [61], un correcto protocolo de reducción de dimensionalidad es requerido. En este orden de ideas, la capacidad del algoritmo ICA de concentrar la información presuntamente neuronal es de utilidad, al comparar los resultados obtenidos en el presente capítulo con el rendimiento de distintos clasificadores evaluados implementando características extraídas de los 58 canales originales analizados en el capítulo 4 (todos los cuales siguieron el flujo de trabajo planteado en la figura 18), los cuales fueron rechazados por presentar una alta varianza y bajo rendimiento, en general, inferior al 70%.

La relación entre la dimensionalidad del espacio y el número de sujetos disponibles es uno de los principales retos a afrontar a la hora de entrenar modelos usando diversas características de distinta naturaleza (por ejemplo, características espectrales, de conectividad, de modulación de amplitud o de complejidad). De esta manera, usar más de un tipo de característica para entrenar un modelo podría contribuir a un aumento del rendimiento de estos, sin embargo, un mayor número de sujetos y un correcto uso de algoritmos de reducción de dimensionalidad, así como estudios sobre sus efectos en la clasificación de EA son recomendados.

La tendencia observada bajo la cual diferencias en componentes parietoccipitales son relevantes en la detección de Alzheimer preclínico (por ejemplo, la componente 25) ha sido descrita con anterioridad y podría estar asociada a la preña [45]. Diferencias en la preña asociadas a la EA han sido reportadas previamente en distintos estudios que analizan la mutación E280A, implementando diversas técnicas además de la electroencefalografía. Así, efectos como una menor desactivación de la preña en portadores jóvenes a comparación de los no portadores en tareas de codificación usando fMRI [109], [128], disminución metabólica en portadores de aproximadamente 29 años usando PET [129], grosor cortical disminuido en portadores usando MRI [130], y un incremento de la conectividad al procesar información visual usando EEG [131] han sido asociados a la preña. De esta manera, las regiones posteriores de la llamada red en modo defecto han sido propuestas como una de las primeras zonas en ser afectada por la enfermedad, incluso antes de la aparición de síntomas clínicos [132].

5.5 CONCLUSIONES

Componentes independientes con alta probabilidad de estar asociados a fuentes neuronales, que permitan una clasificación entre portadores asintomáticos de la mutación E280A y controles, pueden ser encontrados mediante algoritmos gICA y cICA, resaltando la utilidad de componentes mayormente parietoccipitales a la hora de entrenar los distintos modelos. Por otro lado, el uso de un correcto protocolo de reducción de dimensionalidad permite reducir la varianza de los modelos entrenados y mejorar su rendimiento, teniendo en cuenta el limitado número de sujetos comúnmente asociados al análisis de la EA.

6. EVALUAR EL MUESTREO ESPACIAL MÍNIMO REQUERIDO PARA IMPLEMENTAR LOS FILTROS ESPACIALES OBTENIDOS POR ICA USANDO LA APROXIMACIÓN DEL FILTRO BIPOLAR Y LAPLACIANO

6.1 INTRODUCCIÓN

Así como diferencias significativas han sido reportadas con anterioridad en distintas etapas de la EA, modelos de clasificación para etapas clínicas (DCL y demencia) usando distintos tipos de características también han sido reportados. En 2012, buscando validar el índice PME propuesto, Falk et al. tomaron 32 pacientes divididos en tres grupos: controles sanos (n=11), pacientes diagnosticados con Alzheimer leve (n=11), y pacientes diagnosticados con EA severa (n=10). Comparando la métrica propuesta (PME) contra parámetros de potencia pico, observaron una mejoría del 9.3% (65.6% contra 56.3%) de la precisión al clasificar los tres grupos usando SVM, e igualmente de un 9.3% (90.6% contra 81.3%) al combinar los grupos Alzheimer leve y Severa [68].

Posteriormente, en 2013 Fraga F., Falk T., et al. propusieron dos características derivadas del PME: *Percentage Raw Energy* (PRE) y *Percentage Envelope Energy* (PEE) [133]. Fraga et al, evaluaron 35 controles sanos, 31 pacientes diagnosticados con Alzheimer leve y 22 pacientes diagnosticados con Alzheimer moderado. Buscando mejorar el ratio señal – ruido Fraga y Falk promediaron los datos obtenidos de PME, PRE y PEE sobre distintos números de épocas (N_e), de manera similar al procedimiento realizado en el procesamiento de potenciales neuronales, encontrando precisiones de aproximadamente 98% al clasificar controles contra Alzheimer leve y controles contra Alzheimer moderado ($N_e=15$) usando SVM, y aproximadamente 94% al clasificar Alzheimer leve contra Alzheimer moderado ($N_e=15$) usando SVM [133].

En 2014, McBride et al. analizaron 32 registros en estado de reposo (15 controles, 16 pacientes en estado de DCL temprano y 17 pacientes en estadio temprano de EA), implementando características espectrales como potencia relativa en cada una de las bandas, potencia espectral total, frecuencia pico en banda Alpha, la mediana en frecuencia y la entropía espectral, además de diversas características de complejidad y entropía (*activity*, *mobility*, *complexity*, entropía muestral y complejidad de Lempel-Ziv) para una luego clasificar los datos mediante algoritmos de aprendizaje de máquinas (SVM o máquinas de soporte vectorial, por sus siglas en inglés) obteniendo una precisión de hasta un 85.4% [134].

Finalmente en 2019, Kim et al. lograron una clasificación del 95% entre controles y pacientes diagnosticados con EA, implementando máquinas de soporte vectorial

(SVM) basadas en funciones de base radial (RBF kernell), un montaje EEG de 19 electrodos y SL como medida de clasificación [135].

Sin embargo, aun si modelos de clasificación para las etapas de DCL y demencia han sido reportados, la clasificación individual de población preclínica contra controles es un área actualmente en desarrollo, especialmente usando técnicas electrofisiológicas como EEG y EMG.

De esta manera, en 2019 López-Sans et al logró diferenciar entre una población preclínica (deterioro cognitivo subjetivo, SCD) y un grupo control logrando un área bajo la curva (AUC) de 81% al usar validación leave-one-out, y 75% al usar 67% para entrenamiento y 32% para prueba, implementando un modelo de regresión LASSO. López-Sans calculó la potencia relativa de señales EMG (en estado de reposo y ojos cerrados) sobre la banda Alpha mediante la metodología multitaper, resaltando el desempeño de las regiones medial-frontal, temporal, y occipital [22].

De manera similar y en mayor medida, modelos clasificatorios preclínicos basados en resonancia magnética funcional (fMRI) han sido propuestos. Así, en 2019 Kam et al. lograron una clasificación del 76% usando conectividad funcional dinámica y estática (obtenidas de fMRI en estado de reposo) sobre redes neuronales artificiales profundas, entre participantes diagnosticados con deterioro cognitivo leve temprano y un grupo control [136]. En 2020, Chen et lograron diferenciar entre una población SCD y un grupo control, empleando medidas de conectividad y teoría de grafos sobre datos obtenidos de fMRI en estado de reposo, especialmente sobre regiones asociadas a la red en modo defecto. Chen usó una máquina de soporte vectorial de kernel múltiple para lograr una clasificación de hasta un 79.23% [137].

Finalmente, en 2020 Coughlan et al. lograron una clasificación de hasta un 85% entre una población SCD y un grupo control, al integrar características de conectividad en estado de reposo entre la corteza cingulada posterior y la corteza entorrinal, con características obtenidas al analizar datos fMRI, empleando un paradigma basado en la navegación de espacios usando realidad virtual [138].

De esta manera, es importante anotar que incluso si modelos de clasificación entre población preclínica y grupos controles sanos han sido propuestos, estos son en su mayoría basados en medidas obtenidas usando equipos de alto costo y poco portables, resaltando la necesidad de modelos basados en herramientas de fácil acceso y alta movilidad que faciliten su implementación en espacios clínicos.

6.2 MEDODOLOGÍA

A la hora de evaluar el muestreo espacial mínimo, se analizaron dos metodologías: un montaje EEG bipolar y un montaje EEG bipolar al cual se le aplicó un filtro laplaciano. La figura 35 muestra un resumen del procedimiento usado.

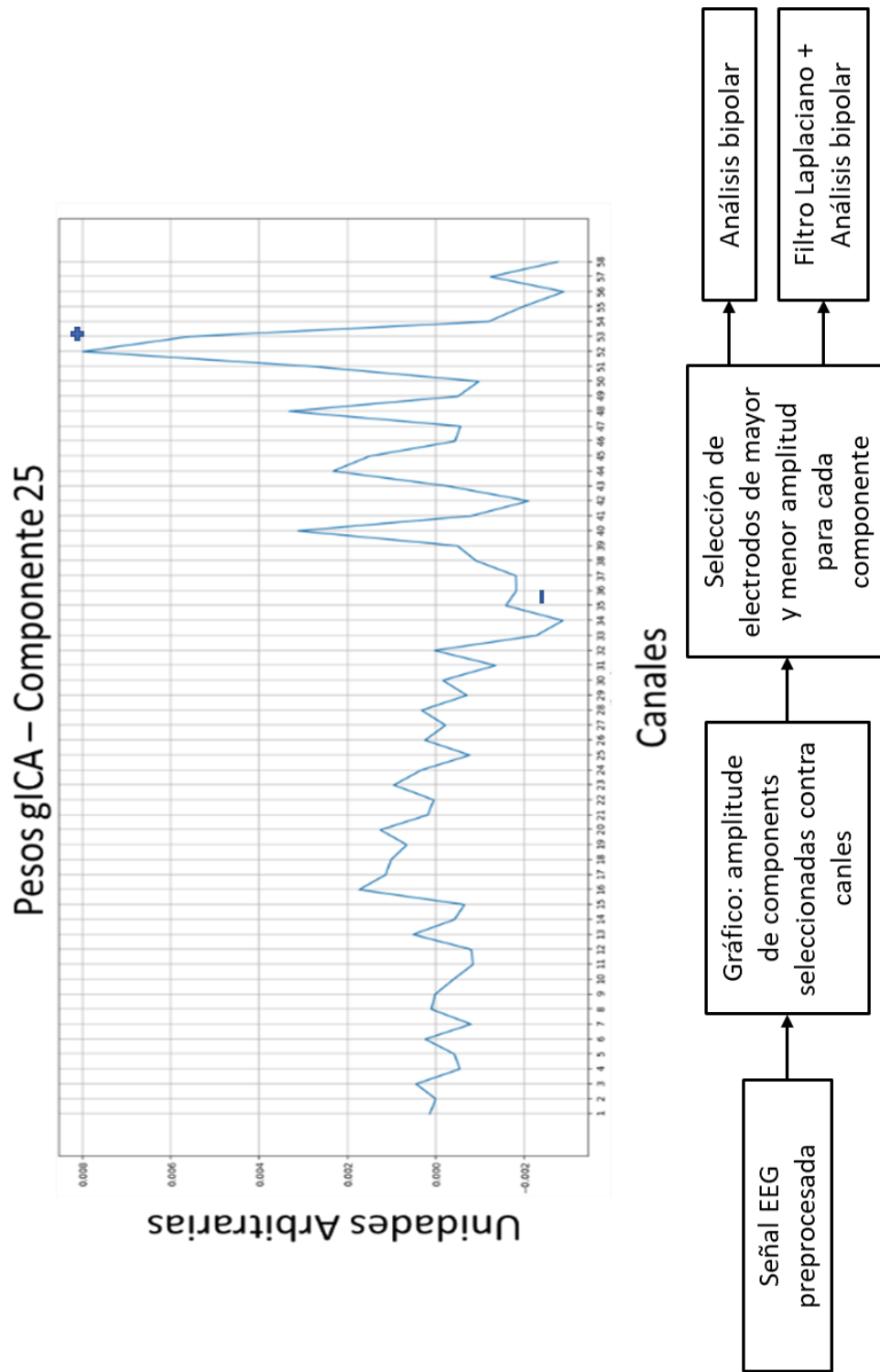


Figura 35. (Sup). Matriz de pesos de la componente 25, donde fueron seleccionados los electrodos 52 y 34. (Inf). Flujo de trabajo aplicado para la reducción de electrodos usando filtros espaciales.

6.2.1 SELECCIÓN DE MONTAJE ÓPTIMO

El proceso de reducción de electrodos fue realizado siguiendo la metodología planteada en el módulo 2.4.5, usando las tres componentes gICA relevantes encontradas en el capítulo 5, módulo 5.3.4 como filtros espaciales ICA. Los componentes gICA son seleccionados como filtros espaciales por sobre los componentes cICA debido a que, como se menciona en el módulo 2.4.2, el uso de algoritmos de ICA grupal permite la implementación de componentes equivalentes sobre múltiples sujetos, permitiendo la generalización del montaje óptimo a usar. El uso de componentes cICA podría implicar la necesidad de múltiples montajes, dependiendo de las particularidades observadas en cada sujeto.

Una vez procesados los registros EEG, se graficaron las matrices de pesos de las tres componentes gICA relevantes encontradas en el módulo 5.3.4, tal que el eje y representase la amplitud de la componente dada sobre cada uno de los 58 canales del eje x. De esta manera, fue posible determinar los electrodos que mejor se adaptaran al modelo dipolar, es decir, los electrodos de mayor y menor amplitud. Dos electrodos fueron seleccionados de cada componente, para un total de 6 electrodos.

Con los seis electrodos seleccionados se realizó un análisis bipolar, tomando la señal resultante de la resta de cada pareja de electrodos asociada a una componente y extrayendo las características de las tres señales bipolares resultantes.

6.2.2 FILTRO LAPLACIANO Y EXTRACCIÓN DE CARACTERÍSTICAS BIPOLARES

El filtro laplaciano fue aplicado usando la función `filt_laplace`, de la toolbox BCILAB de EEGLAB [139], usando los 4 vecinos más cercanos de cada electrodo. Es importante anotar que, debido a que el rendimiento de los modelos fue inferior si se aplicaba el filtro laplaciano, el análisis se centró en la metodología que incluye únicamente el montaje bipolar (ver módulo 6.3.3 ‘comparación de la metodología bipolar contra bipolar + laplaciano’). Para el cálculo de las señales bipolares, cada pareja de electrodos asociada a un componente común, fue encontrada su señal bipolar equivalente, tal que:

$$S. \text{Bipolar} = S. \text{electrodo}(+) - S. \text{electrodo}(-) \quad 6.1$$

Así, la señal bipolar encontrada es el resultado de la resta de la señal asociada al electrodo positivo menos la señal asociada al electrodo negativo. Usando los seis electrodos disponibles, un total de tres señales bipolares (una por componente) fue calculada.

Las características a estudiar (potencia relativa, índice SL e índice PME) fueron calculadas sobre las tres señales bipolares obtenidas, de manera análoga a la

usada en el módulo 5.2.2 implementando las mismas funciones sobre las mismas bandas de frecuencia y ratios. De esta manera un arreglo de 3x10x60 (canales x bandas x sujetos) resultó para la potencia relativa, once arreglos de 3x3x60 (canales x canales x sujetos) para el índice SL, y un arreglo de 3x15x60 (canales x modulaciones x sujetos) para el índice PME.

6.2.3 APRENDIZAJE DE MÁQUINA

Buscando una clasificación entre los grupos ACr y Noncr, los algoritmos de aprendizaje de máquina fueron aplicados sobre el conjunto de características extraídas del montaje bipolar (sin filtro laplaciano):

- Potencia relativa usando metodología multitaper.
- *Synchronization Likelihood*.
- *Percentage Modulation Energy*.

De manera análoga a la observada en el módulo 5.2.7, cada característica de cada conjunto fue clasificada individualmente, para un total de seis clasificaciones (CanalesMono-Potencia, CanalesMono-SL, CanalesMono-PME, CanalesBip-potencia, CanalesBip-SL, CanalesBip-PME). Incluso si cada una de las seis clasificaciones presentan parámetros distintos, el proceso general puede ser visto en la figura 18, y fue implementado en su totalidad en el lenguaje PYTHON.

Los detalles de la metodología de clasificación son explicados en el módulo 5.2.7, la tabla 19 expone los cuatro modelos evaluados para cada clasificación, para más información sobre los parámetros de cada modelo revisar el Anexo 1 - Argumentos de clasificadores.

Tabla 19. Parámetros usados para cada una de las tres clasificaciones basadas en electrodos bipolares. Los algoritmos fueron ejecutados de izquierda a derecha: uso de la matriz de combinación polinomial o la matriz original de características, márgenes Chi Cuadrado e Información Mutua para la selección de características, Kernel y número de componentes usados en la descomposición PCA, número de vecinos y métrica usada para la detección de datos atípicos y los detalles particulares de cada algoritmo de clasificación. La concatenación de modelos implica el anexo del resultado de la clasificación del primer modelo como un predictor extra en el segundo modelo (además de los predictores originales).

	Comb. Polinom.	Selecc. De Caract.		Red. De Dim. PCA	Atípicos Local Outlier Factor	Algoritmo Usado			
		Chi2	MI			Algoritmo 1	Algoritmo 2	Algoritmo 3	Algoritmo 4
CanalesBip-Pot	Polinomial	1	0.1	Kernel:linear, NC:2	Acr_NV:5,Acr_M:Cosine NonCr_NV:15,NonCr_M:Cosine	Normalizar(l2), Árbol de Decisión, Bosques Aleatorios	Normalizar(l2), Árbol de Decisión, Kneighbors	Normalizar(l2), Árbol de Decisión, RBF-SVM	Árbol de Decisión, 'Voting' de algorit. 1,2,3
CanalesBip-SL	Polinomial	0.018	0.18	Kernel:linear, NC:2	Acr_NV:20,Acr_M:Cosine NonCr_NV:22,NonCr_M:Cosine	Estandarizar, ANOVA F- value(Percentile>=85) Bosques Aleatorios	Estandarizar, Normalizar(l1), GradientBoosting,	Estandarizar, Normalizar(l2), GradientBoosting, Linear-SVM	'Voting' de algorit. 1,2,3
CanalesBip-PME	Polinomial	0.01	0.07	Kernel:linear, NC:2	Acr_NV:20,Acr_M:Cosine NonCr_NV:18,NonCr_M:Cosine	Árbol de Decisión	Bosques Aleatorios, Kneighbors	RBF-SVM	'Voting' de algorit. 1,2,3

6.3 RESULTADOS

6.3.1 SELECCIÓN DEL MONTAJE ÓPTIMO

Siguiendo la metodología indicada en el módulo 6.2.1, los dos electrodos de mayor y menor polaridad fueron elegidos por cada una de las tres componentes gICA seleccionadas. La tabla 20 expone los electrodos asociados a cada componente.

Tabla 20. Canales seleccionados para cada componente.

	Componente 14	Componente 22	Componente 25
Canal +	C4	P3	POZ
Canal -	C1	P2	CP1

Las características extraídas de los mencionados canales en montaje bipolar, fueron usadas como entrada en los algoritmos de aprendizaje de máquina. La figura 36 muestra los electrodos seleccionados, mientras que las figuras 37-39 exponen las gráficas obtenidas a partir de las distintas matrices de peso de cada componente, usadas para seleccionar los canales.

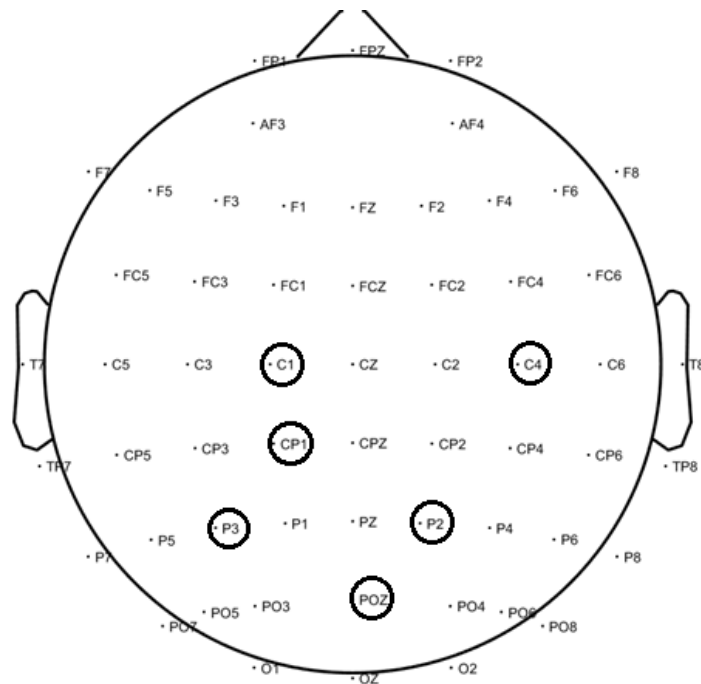


Figura 36. Canales seleccionados a partir de las componentes 14, 22 y 25. Los electrodos marcados, fueron seleccionados para su uso en algoritmos de aprendizaje de máquina.

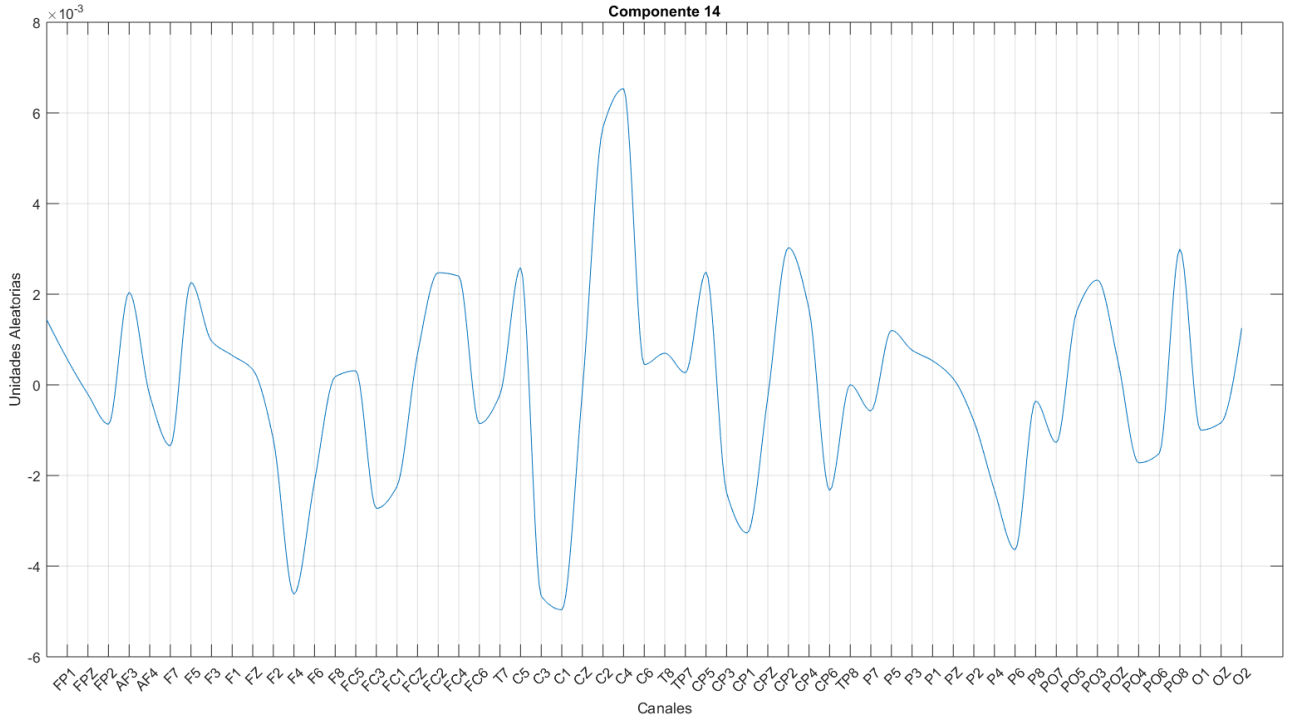


Figura 37. Gráfico de pesos ICA de la componente 14.

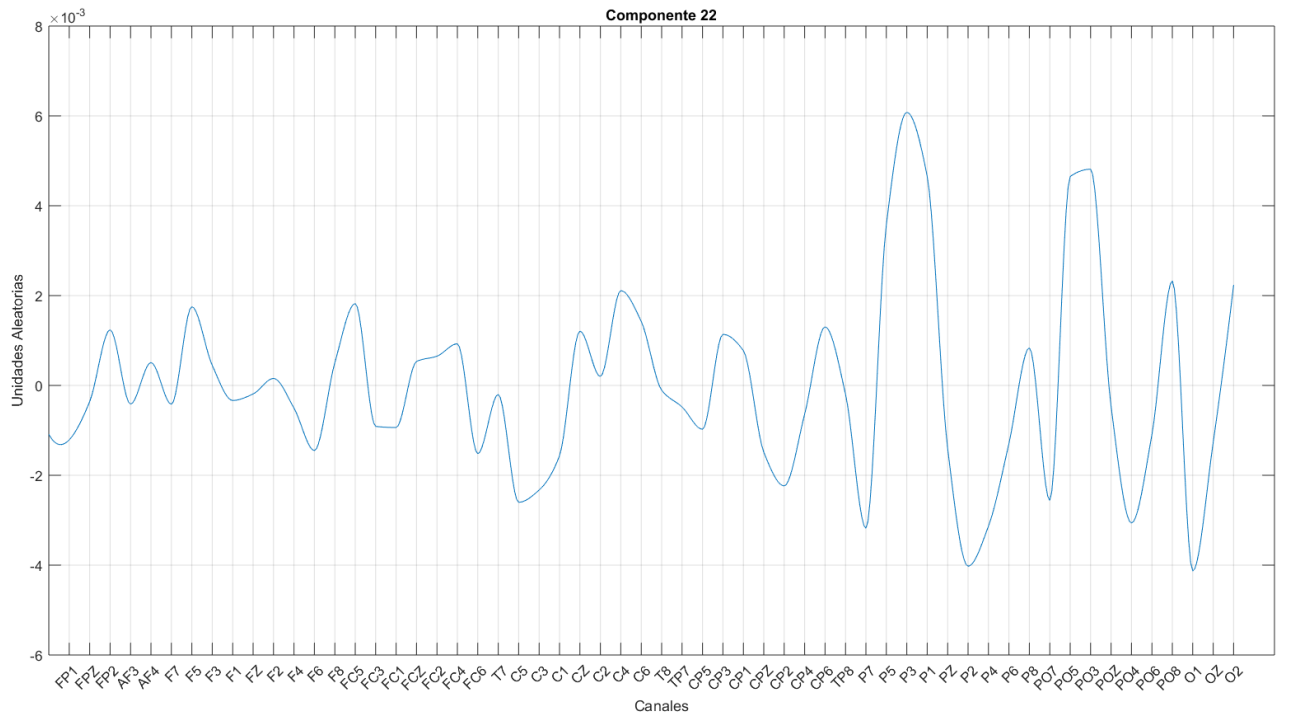


Figura 38. Gráfico de pesos ICA de la componente 22.

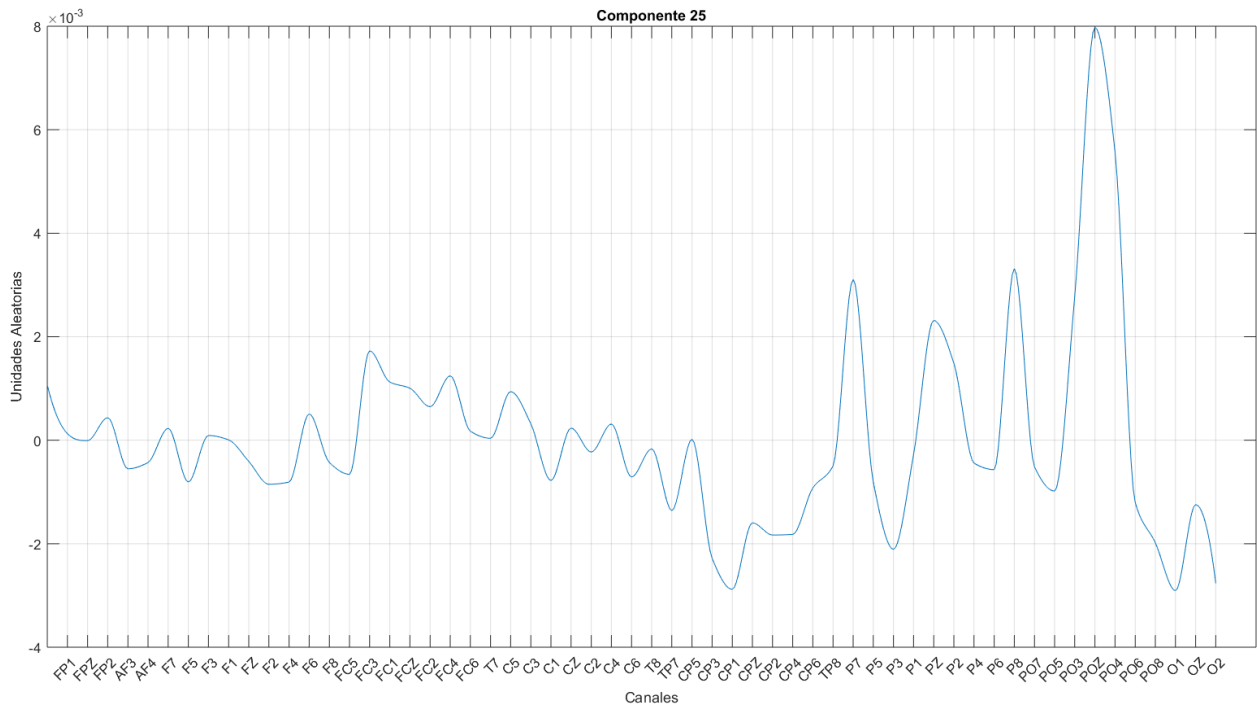


Figura 39. Gráfico de pesos ICA de la componente 25.

6.3.2 CLASIFICACIÓN BASADA EN ELECTRODOS BIPOLARES

6.3.2.1 POTENCIA RELATIVA

Al entrenar distintos modelos usando la potencia relativa de las señales obtenidas de la resta de los electrodos (C4-C1), (P3-P2), (POZ-CP1) (consultar el anexo 2 para mayor información sobre las características específicas usadas en cada modelo), dos sujetos de cada grupo fueron seleccionados como atípicos mediante la función *LocalOutlierFactor*, de SKLearn. La figura 40 muestra la distribución de los sujetos usando las dos componentes PCA seleccionadas. El porcentaje de la varianza total explicado por cada una de las componentes PCA fue de 81.92% y 13.55% respectivamente.

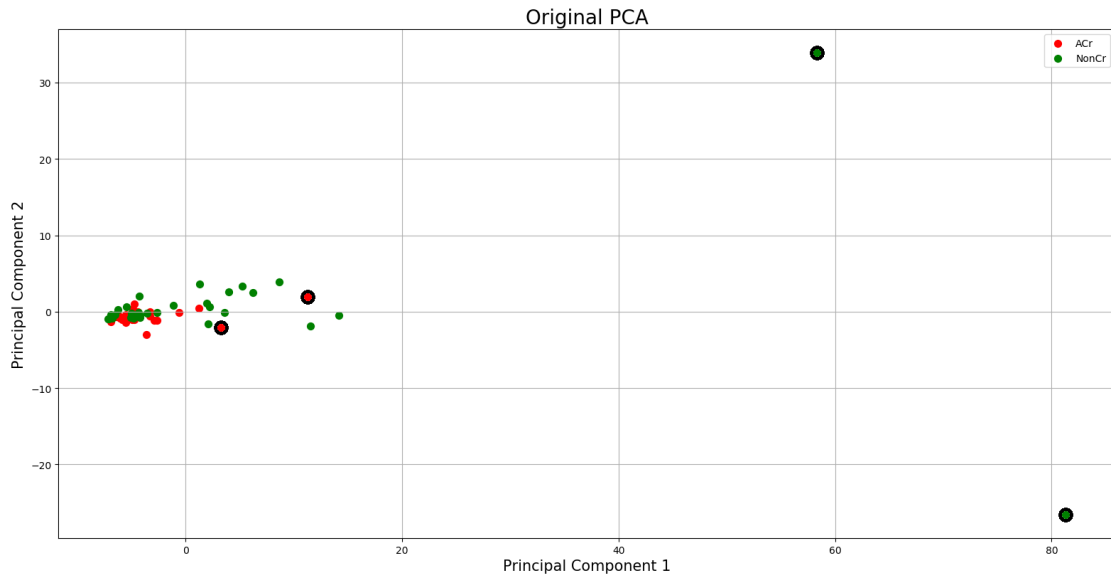


Figura 40. Muestras de ambos grupos basadas en la potencia relativa de los canales bipolares seleccionados, en el espacio PCA. Las muestras resaltadas en negro representan los sujetos eliminados en el filtrado de atípicos.

Para la clasificación de las muestras, cuatro modelos fueron entrenados: árbol de decisión + *Random Forest*, árbol de decisión + *K-neighbors*, árbol de decisión + *RBF-SVM*, y un árbol de decisión + un modelo de votación compuesto de los tres anteriores. El modelo basado en árbol de decisión + el modelo de votación presentó el mejor rendimiento (error de entrenamiento: 79%, error de prueba: 75%), mientras que los modelos restantes presentaron rendimientos similares (error de entrenamiento: 77%, error de prueba: 75%). La tabla 21 resume los resultados del modelo de árbol de decisión + el modelo de votación, los detalles sobre los modelos restantes pueden ser encontrados en el anexo 2 ‘Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados’.

Tabla 21. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + votación sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.

Modelo Decision Tree model + Voting				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.79			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	1	0.4	0.57	5
NonCr	0.7	1	0.82	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.85	0.7	0.7	12
Weighted avg	0.82	0.75	0.72	12

6.3.2.2 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD

Al entrenar distintos modelos usando el valor SL entre las señales obtenidas de la resta de los electrodos (C4-C1), (P3-P2), (POZ-CP1) (consultar el anexo 2 para mayor información sobre las características específicas usadas en cada modelo), dos sujetos de cada grupo fueron seleccionados como atípicos mediante la función *LocalOutlierFactor*, de SKLearn. La figura 41 muestra la distribución de los sujetos usando las dos componentes PCA seleccionadas. El porcentaje de la varianza total explicado por cada una de las componentes PCA fue de 88.16% y 11.84% respectivamente.

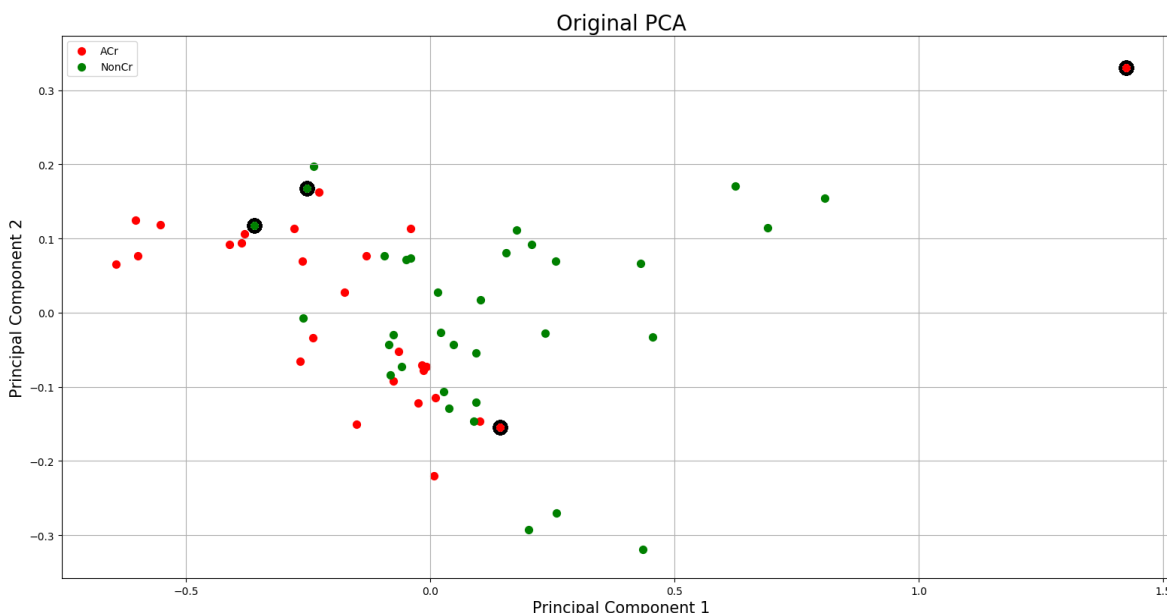


Figura 41. Muestras de ambos grupos basadas en el índice SL de los canales bipolares seleccionados, en el espacio PCA. Las muestras resaltadas en negro representan los sujetos eliminados en el filtrado de atípicos.

Para la clasificación de las muestras, cuatro modelos fueron entrenados: *Random Forest*, *Gradient Boosting*, *Gradient Boosting + Linear-SVM*, y un modelo de votación compuesto de los tres anteriores. De los modelos evaluados, el basado en *Random Forest* presentó el mejor rendimiento (error de entrenamiento: 86%, error de prueba: 83%), seguido por el modelo basado en votación (error de entrenamiento: 89%, error de prueba: 75%), *Gradient Boosting + Linear-SVM* (error de entrenamiento: 84%, error de prueba: 75%) y por último, el modelo basado en *Gradient Boosting* (error de entrenamiento: 82%, error de prueba: 75%). La tabla 22 resume los resultados del modelo *Random Forest*, los detalles sobre los modelos restantes pueden ser encontrados en el anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados'.

Tabla 22. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Random Forest sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.

Modelo Random Forest				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.86			
Error de prueba (accuracy)	0.83			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.8	0.8	0.8	5
NonCr	0.86	0.86	0.86	7
Accuracy				12
Macro avg	0.83	0.83	0.83	12
Weighted avg	0.83	0.83	0.83	12

6.3.2.3 PERCENTAJE MODULATION ENERGY

Al entrenar distintos modelos usando el valor PME entre las señales obtenidas de la resta de los electrodos (C4-C1), (P3-P2), (POZ-CP1) (consultar el anexo 2 para mayor información sobre las características específicas usadas en cada modelo), dos sujetos de cada grupo fueron seleccionados como atípicos mediante la función *LocalOutlierFactor*, de SKLearn. La figura 42 muestra la distribución de los sujetos usando las dos componentes PCA seleccionadas. El porcentaje de la varianza total explicado por cada una de las componentes PCA fue de 70.64% y 29.35% respectivamente.

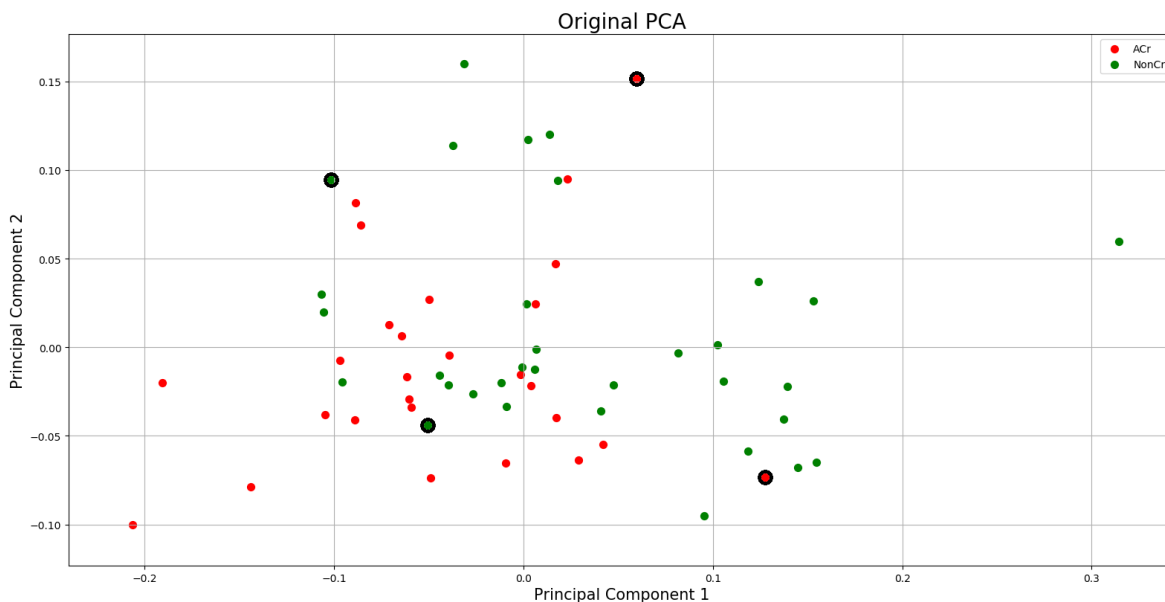


Figura 42. Muestras de ambos grupos basadas en el valor PME de los canales bipolares seleccionados, en el espacio PCA. Las muestras resaltadas en negro representan los sujetos eliminados en el filtrado de atípicos.

Para la clasificación de las muestras, cuatro modelos fueron entrenados: Árbol de Decisión, *Random Forest + K-neighbors*, *RBF-SVM*, y un modelo de votación compuesto de los tres anteriores. De los modelos evaluados, el basado en el Árbol de Decisión presentó el mejor rendimiento (error de entrenamiento: 79%, error de prueba: 75%), seguido por los modelos basados en *Random Forest + K-neighbors* y votación, ambos con rendimiento similar (error de entrenamiento: 77%, error de prueba: 75%), y por último el modelo basado en *RBF-SVM* con un error de prueba menor al 70%. La tabla 23 resume los resultados del modelo de Árbol de decisión, los detalles sobre los modelos restantes pueden ser encontrados en el anexo 2 'Diferencias estadísticas relevantes y rendimiento de modelos evaluados'.

Tabla 23. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un Árbol de Decisión sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.

Modelo Decision Tree				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.79			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

6.3.3 COMPARACIÓN DE LA METODOLOGÍA BIPOLAR CONTRA BIPOLAR + LAPLACIANO

Al comparar los resultados obtenidos mediante el uso de la metodología bipolar contra la que combina el montaje bipolar con el filtro laplaciano, se evidenció un mejor rendimiento al usar solamente el montaje bipolar. La tabla 24 compara el rendimiento de los mejores modelos obtenidos usando el montaje bipolar y el montaje bipolar + laplaciano, para cada una de las características.

Tabla 24. Rendimiento de los mejores modelos obtenidos usando las metodologías bipolar y bipolar + Laplaciano, para cada una de las características (potencia, SL y PME).

	Montaje Bipolar		Montaje Bipolar + filtro Laplaciano	
	Accuracy Entrenamiento	Accuracy Prueba	Accuracy Entrenamiento	Accuracy Prueba
Pot.	0.79	0.75	0.75	0.75
SL	0.86	0.83	0.77	0.75
PME	0.79	0.75	0.7	0.67

6.4 DISCUSIÓN

Entre los resultados basados en los seis electrodos seleccionados en montaje bipolar (C1, C4, P2, P3, CP1 y POZ) destaca el modelo basado en *Random Forest* entrenado usando los índices SL, con un *accuracy* de entrenamiento del 86% y de prueba de 83%. Estos resultados pueden deberse a uno o varios de los efectos asociados a los montajes bipolares, como una mejor resolución espacial en electrodos bipolares relativamente cercanos y la eliminación de ruido común [140], postulando así el uso de pares bipolares como una buena estrategia para identificar y caracterizar posibles fuentes neuronales locales, centrando la sensibilidad del registro sobre un punto en concreto [140].

Comparando los resultados obtenidos mediante el uso de componentes independientes (tanto gICA como cICA) con los obtenidos al usar los seis electrodos seleccionados es posible destacar las ventajas del uso de componentes independientes derivadas de un montaje de 58 electrodos sobre el uso de un montaje mínimo de canales, a la hora de evaluar el desempeño de los clasificadores. Esto se debe a que, incluso si ambos esquemas mostraron un *accuracy* de prueba máximo de 83% (figura 43), los modelos entrenados con la potencia de las componentes (tanto gICA como cICA) usaron la matriz de características original, mientras que todos los modelos del presente capítulo usaron una matriz de combinación polinomial de características (ver tablas 5 y 37), lo que se traduce en el uso de un mayor número de características para conseguir resultados similares.

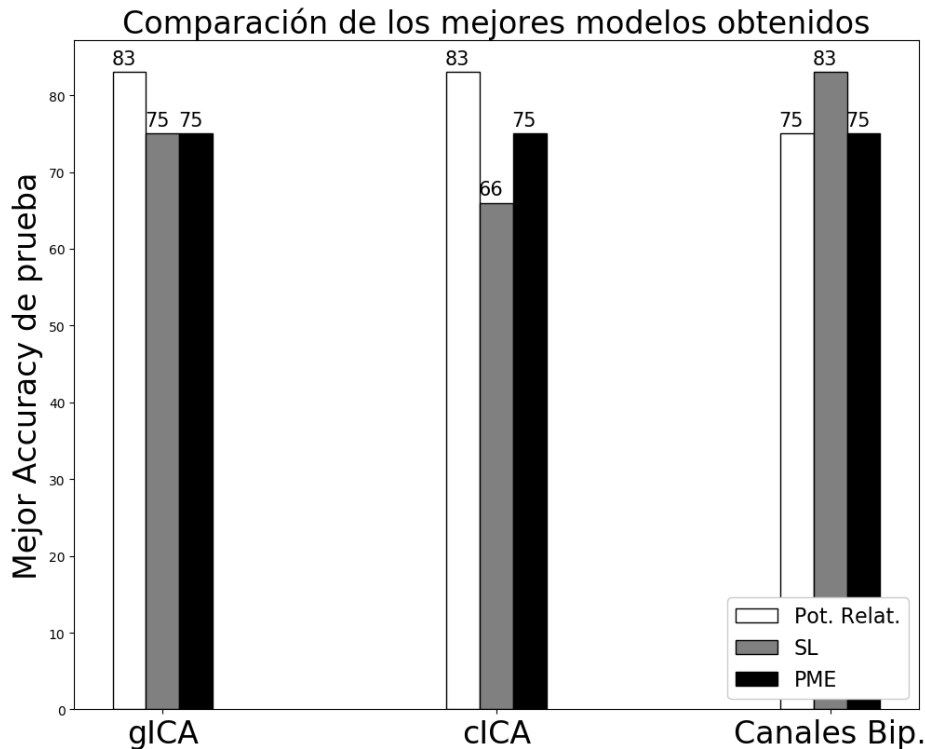


Figura 43. *Accuracy* de prueba de los mejores modelos para gICA, cICA y canales bipolares, usando potencia, SL y PME.

La capacidad de las componentes independientes de usar un menor número de características implica modelos más simples e interpretables, más estables y con una menor varianza en el entrenamiento, como es mencionado en el módulo 5.4. Sin embargo, el modelo con montaje reducido implica un menor número de electrodos, aumentando la portabilidad del montaje EEG necesario para realizar los registros y la comodidad de los sujetos a la hora de ser registrados.

Por otro lado, el uso de más fuentes de información también es una alternativa disponible para mejorar el rendimiento de los clasificadores obtenidos. En 2018, Vanegas et al. clasificaron con un área bajo la curva (AUC) de hasta 0.99 a 29 pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson de 30 controles sanos, implementando modelos como regresión logística, árboles de decisión y *extra-trees classifier* entrenados con características extraídas de señales EEG registradas durante paradigmas visuales [141]. En 2019 Jiang et al. diferenció 152 pacientes diagnosticados con DCL de 184 controles sanos, obteniendo un *accuracy* del 81.51% usando un modelo combinado basado en datos clínicos, sociodemográficos, información asociada a movimientos oculares de los sujetos y características EEG lineales y no lineales. Jiang, obtuvo un mejor rendimiento en el modelo combinado, sobre los modelos individuales [142]. El análisis de una mayor cantidad de información de distinta naturaleza (como por ejemplo, el uso de tareas visuales o la inclusión de características clínicas) y su implementación en un único modelo podría incrementar el rendimiento de estos. Esta alternativa, sin embargo, requiere de mayores estudios, debido a que podría conducir al aumento del número

de predictores a usar en cada clasificador, lo cual, como se discutió en el módulo 5.4, puede producir un aumento en la varianza de estos.

Otra alternativa para mejorar el porcentaje de clasificación obtenido es la implementación de modelos basados en Deep Learning. En 2018, Kim et al clasificaron 10 pacientes diagnosticados con DCL de 10 controles sanos con *accuracies* de hasta 91.5% y 88.1% para cada grupo respectivamente, dividiendo los 20 registros de un minuto de duración en 1180 segmentos individuales de 2 segundos (con superposición de 1 segundo) y tratando cada segmento como datos individuales. Kim usó redes neuronales profundas de hasta cuatro capas ocultas en la clasificación, observando una mejoría en el rendimiento los modelos a medida que se aumentaba el número de capas, aclarando, sin embargo, que el aumento de capas ocultas conducía a un probable aumento en el sobreentrenamiento de los estos si no se contaba con una suficiente cantidad de datos [143]. De esta manera, el uso de este tipo de aproximaciones requiere una gran cantidad de datos y sujetos disponibles, lo cual es poco usual en estudios asociados a Alzheimer preclínico, sin embargo, el uso de estrategias como las implementadas por Kim et al podrían ofrecer una solución a este problema.

Finalmente, el enfoque de EEG en estado de reposo con montaje reducido propuesto abre las puertas a pruebas portables y de rápida implementación, ideales para su uso en regiones rurales y periféricas, lo cual podría resultar logísticamente difícil si se adicionan fuentes de datos de carácter más complejo.

6.5 CONCLUSIONES

Cambios en la dinámica neuronal asociados a etapas preclínicas del Alzheimer familiar causado por la mutación E280A pueden ser registrados extrayendo características espectrales, de conectividad o de modulación de amplitud, de registros electroencefalográficos en estado de reposo. Estos cambios pueden ser usados para entrenar modelos de aprendizaje de máquina que permitan la clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A y un grupo de sujetos control con *accuracy* de hasta un 83%, implementando componentes gICA o un montaje bipolar de 6 electrodos.

7. CONCLUSIONES GENERALES

A la hora de entrenar los modelos de clasificación, resaltan las características obtenidas de regiones parietoccipitales, posiblemente asociados a la precuña, la cual podría jugar un papel importante en los cambios de la dinámica neuronal presintomática registrados mediante electroencefalografía.

El uso de un correcto protocolo de reducción de dimensionalidad, por otro lado, permite reducir la varianza de los modelos entrenados y mejorar su rendimiento, teniendo en cuenta el limitado número de sujetos comúnmente asociados al análisis de la EA.

De esta manera, si bien un modelo basado en componentes independientes ICA derivados de 58 electrodos EEG ofrece una mayor estabilidad e interpretabilidad, la reducción del número de electrodos necesarios para el registro ofrece una mayor portabilidad y facilidad a la hora de realizar los registros.

Así, implementando un montaje EEG bipolar estándar de seis electrodos encontrados mediante el uso de filtros espaciales derivados de componentes independientes gICA y su respectiva aproximación bipolar, es posible entrenar modelos de clasificación con *accuracy* de 83%, que permitan discriminar portadores asintomáticos de la mutación E280A de controles sanos, igualando el rendimiento obtenido al usar componentes ICA derivadas de 58 electrodos.

Como trabajo futuro destaca la importancia de validar los resultados obtenidos sobre una muestra de mayor tamaño, ya sea mediante la obtención de un mayor número de registros o mediante el análisis de épocas independientes (en lugar de trabajar con el promedio de las distintas características sobre las épocas). Así mismo, la implementación de modelos basados en la combinación múltiples características de distinta naturaleza (predictores de potencia espectral, conectividad funcional y modulación de amplitud, por ejemplo) podían ayudar a aumentar el rendimiento de los distintos clasificadores.

El desarrollo de modelos de clasificación preclínicos permitirá una mejor comprensión de la evolución de la patología, especialmente de sus etapas tempranas, favoreciendo el desarrollo de nuevos y mejores biomarcadores que conduzcan a la determinación de factores de riesgo desde etapas preclínicas.

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] World Health Organization, «Dementia», 2017. [En línea]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. [Accedido: 13-ago-2018].
- [2] Ministerio de Salud de Colombia, «Boletín de salud mental Demencia», Bogotá, 2017.
- [3] World Health Organization, «Infographic on dementia», 2017. [En línea]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/infographic_dementia/en/. [Accedido: 13-ago-2018].
- [4] E. Jammeh *et al.*, «USING NHS PRIMARY CARE DATA TO IDENTIFY UNDIAGNOSED DEMENTIA», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 86, n.º 11, p. e4.134-e4, nov. 2015.
- [5] J. W. DenBoer, «Cognitive intervention for early stage dementia: Research and techniques», *Appl. Neuropsychol. Adult*, vol. 25, n.º 6, pp. 562-571, nov. 2018.
- [6] O. L. López y S. DeKosky, «Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve», *Rev. Neurol.*, vol. 37, n.º 02, p. 155, 2003.
- [7] O. L. López y S. T. DeKosky, «Clinical symptoms in Alzheimer's disease», 2008, pp. 207-216.
- [8] G. D. Van Vickle *et al.*, «Presenilin-1 280Glu→Ala Mutation Alters C-Terminal APP Processing Yielding Longer A β Peptides: Implications for Alzheimer's Disease», *Mol. Med.*, vol. 14, n.º 3-4, pp. 184-194, mar. 2008.
- [9] A. Ardila *et al.*, «Neuropsychological profile of a large kindred with familial Alzheimer's disease caused by the E280A single presenilin-1 mutation.», *Arch. Clin. Neuropsychol.*, vol. 15, n.º 6, pp. 515-28, ago. 2000.
- [10] J. Neugroschl y S. Wang, «Alzheimer's Disease: Diagnosis and Treatment Across the Spectrum of Disease Severity», *Mt. Sinai J. Med. A J. Transl. Pers. Med.*, vol. 78, n.º 4, pp. 596-612, jul. 2011.
- [11] M. Canevelli *et al.*, «Use of Biomarkers in Ongoing Research Protocols on Alzheimer's Disease», *J. Pers. Med.*, vol. 10, n.º 3, p. 68, jul. 2020.
- [12] R. Cassani, M. Estarellas, R. San-Martin, F. J. Fraga, y T. H. Falk, «Systematic Review on Resting-State EEG for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression Assessment», *Dis. Markers*, vol. 2018, pp. 1-26, oct. 2018.
- [13] A. Tsolaki, D. Kazis, I. Kompatsiaris, V. Kosmidou, y M. Tsolaki, «Electroencephalogram and Alzheimer's Disease: Clinical and Research Approaches», *Int. J. Alzheimers. Dis.*, vol. 2014, pp. 1-10, 2014.
- [14] R. Ferri *et al.*, «Stacked autoencoders as new models for an accurate Alzheimer's disease classification support using resting-state EEG and MRI measurements.», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 132, n.º 1, pp. 232-245, ene. 2021.
- [15] E. C. van Straaten, P. Scheltens, A. A. Gouw, y C. J. Stam, «Eyes-closed task-free electroencephalography in clinical trials for Alzheimer's disease: an emerging method based upon brain dynamics», *Alzheimers. Res. Ther.*, vol.

- 6, n.º 9, p. 86, dic. 2014.
- [16] F. Vecchio *et al.*, «Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: toward EEG markers for clinical applications: a review.», *Suppl. Clin. Neurophysiol.*, vol. 62, pp. 223-36, 2013.
- [17] T. Koenig, U. Smailovic, y V. Jelic, «Past, present and future EEG in the clinical workup of dementias», *Psychiatry Res. Neuroimaging*, vol. 306, p. 111182, dic. 2020.
- [18] J. Onton y S. Makeig, «Information-based modeling of event-related brain dynamics.», *Prog. Brain Res.*, vol. 159, pp. 99-120, 2006.
- [19] S. Makeig, S. Debener, J. Onton, y A. Delorme, «Mining event-related brain dynamics.», *Trends Cogn. Sci.*, vol. 8, n.º 5, pp. 204-10, may 2004.
- [20] A. Delorme, J. Palmer, J. Onton, R. Oostenveld, y S. Makeig, «Independent EEG Sources Are Dipolar», *PLoS One*, vol. 7, n.º 2, p. e30135, feb. 2012.
- [21] W. S. Pritchard *et al.*, «EEG-based, neural-net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures.», *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 91, n.º 2, pp. 118-30, ago. 1994.
- [22] D. López-Sanz *et al.*, «Electrophysiological brain signatures for the classification of subjective cognitive decline: towards an individual detection in the preclinical stages of dementia», *Alzheimers. Res. Ther.*, vol. 11, n.º 1, p. 49, dic. 2019.
- [23] J. D. Warren, J. D. Rohrer, J. M. Schott, N. C. Fox, J. Hardy, y M. N. Rossor, «Molecular nexopathies: a new paradigm of neurodegenerative disease», *Trends Neurosci.*, vol. 36, n.º 10, pp. 561-569, oct. 2013.
- [24] F. Lopera *et al.*, «Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation.», *JAMA*, vol. 277, n.º 10, pp. 793-9, mar. 1997.
- [25] N. Acosta-Baena *et al.*, «Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study.», *Lancet. Neurol.*, vol. 10, n.º 3, pp. 213-20, mar. 2011.
- [26] N. Bigdely-Shamlo, T. Mullen, C. Kothe, K.-M. Su, y K. A. Robbins, «The PREP pipeline: standardized preprocessing for large-scale EEG analysis», *Front. Neuroinform.*, vol. 9, jun. 2015.
- [27] A. Ardila, «Neuropsychological Profile of a Large Kindred with Familial Alzheimer's Disease Caused by the E280A Single Presenilin-1 Mutation», *Arch. Clin. Neuropsychol.*, vol. 15, n.º 6, pp. 515-528, ago. 2000.
- [28] C. R. Jack *et al.*, «Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade», *Lancet Neurol.*, vol. 9, n.º 1, pp. 119-128, ene. 2010.
- [29] B. Leclerc y A. Abulrob, «Perspectives in Molecular Imaging Using Staging Biomarkers and Immunotherapies in Alzheimer's Disease», *Sci. World J.*, vol. 2013, pp. 1-16, 2013.
- [30] T. M. Lau, J. T. Gwin, y D. P. Ferris, «How Many Electrodes Are Really Needed for EEG-Based Mobile Brain Imaging?», *J. Behav. Brain Sci.*, vol. 02, n.º 03, pp. 387-393, 2012.
- [31] C. M. Michel, M. M. Murray, G. Lantz, S. Gonzalez, L. Spinelli, y R. Grave de Peralta, «EEG source imaging», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, n.º 10, pp.

- 2195-2222, oct. 2004.
- [32] A. Sohrabpour, Y. Lu, P. Kankirawatana, J. Blount, H. Kim, y B. He, «Effect of EEG electrode number on epileptic source localization in pediatric patients», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 126, n.º 3, pp. 472-480, mar. 2015.
 - [33] L. A. Moctezuma y M. Molinas, «Subject Identification from Low-Density EEG-Recordings of Resting-States: A Study of Feature Extraction and Classification», 2020, pp. 830-846.
 - [34] R. VanRullen, «Four Common Conceptual Fallacies in Mapping the Time Course of Recognition», *Front. Psychol.*, vol. 2, 2011.
 - [35] G. A. Rousselet, «Does Filtering Preclude Us from Studying ERP Time-Courses?», *Front. Psychol.*, vol. 3, 2012.
 - [36] T. Mullen, «Cleanline». Swartz Center for Computational Neuroscience, 2012.
 - [37] P. P. Mitra y B. Pesaran, «Analysis of Dynamic Brain Imaging Data», *Biophys. J.*, vol. 76, n.º 2, pp. 691-708, feb. 1999.
 - [38] C. Jutten y J. Herault, «Blind separation of sources, part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture», *Signal Processing*, vol. 24, n.º 1, pp. 1-10, jul. 1991.
 - [39] P. Comon, «Independent component analysis, A new concept?», *Signal Processing*, vol. 36, n.º 3, pp. 287-314, abr. 1994.
 - [40] A. Hyvärinen, «Independent component analysis: recent advances», *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 371, n.º 1984, p. 20110534, feb. 2013.
 - [41] S. Makeig, T.-P. Jung, A. J. Bell, D. Ghahremani, y T. J. Sejnowski, «Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components», *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 94, n.º 20, pp. 10979-10984, sep. 1997.
 - [42] N. P. Castellanos y V. A. Makarov, «Recovering EEG brain signals: artifact suppression with wavelet enhanced independent component analysis.», *J. Neurosci. Methods*, vol. 158, n.º 2, pp. 300-12, dic. 2006.
 - [43] G. D. Brown, S. Yamada, y T. J. Sejnowski, «Independent component analysis at the neural cocktail party.», *Trends Neurosci.*, vol. 24, n.º 1, pp. 54-63, ene. 2001.
 - [44] T. P. Jung *et al.*, «Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation.», *Psychophysiology*, vol. 37, n.º 2, pp. 163-78, mar. 2000.
 - [45] J. F. Ochoa *et al.*, «Precuneus Failures in Subjects of the PSEN1 E280A Family at Risk of Developing Alzheimer's Disease Detected Using Quantitative Electroencephalography», *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 58, n.º 4, pp. 1229-1244, jun. 2017.
 - [46] P. A. Rodriguez, M. Anderson, X. Li, y T. Adalı, «General Non-Orthogonal Constrained ICA», *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 62, n.º 11, pp. 2778-2786, jun. 2014.
 - [47] W. Lu y J. C. Rajapakse, «Approach and Applications of Constrained ICA», *IEEE Trans. Neural Networks*, vol. 16, n.º 1, pp. 203-212, ene. 2005.
 - [48] M. De Vos, L. De Lathauwer, y S. Van Huffel, «Spatially constrained ICA algorithm with an application in EEG processing», *Signal Processing*, vol. 91, n.º 8, pp. 1963-1972, ago. 2011.

- [49] Z.-L. Sun y L. Shang, «An improved constrained ICA with reference based unmixing matrix initialization», *Neurocomputing*, vol. 73, n.º 4-6, pp. 1013-1017, ene. 2010.
- [50] Z.-L. Zhang, «Morphologically constrained ICA for extracting weak temporally correlated signals», *Neurocomputing*, vol. 71, n.º 7-9, pp. 1669-1679, mar. 2008.
- [51] M. Anderson, X.-L. Li, P. Rodriguez, y T. Adali, «An effective decoupling method for matrix optimization and its application to the ICA problem», en *2012 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, 2012, pp. 1885-1888.
- [52] J.-F. Cardoso, «On the Performance of Orthogonal Source Separation Algorithms», *Proc. EUSIPCO*, pp. 776-779, 1994.
- [53] T. Adali, Hualiang Li, M. Novey, y J.-F. Cardoso, «Complex ICA Using Nonlinear Functions», *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 56, n.º 9, pp. 4536-4544, sep. 2008.
- [54] L. Pion-Tonachini, K. Kreutz-Delgado, y S. Makeig, «ICLabel: An automated electroencephalographic independent component classifier, dataset, and website», *Neuroimage*, vol. 198, pp. 181-197, sep. 2019.
- [55] P. Welch, «The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms», *IEEE Trans. Audio Electroacoust.*, vol. 15, n.º 2, pp. 70-73, jun. 1967.
- [56] J. Malmivuo y R. Plonsey, *Bioelectromagnetism Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press, 1995.
- [57] B. Zhou, X. Wu, J. Ruan, Z. LV, y L. Zhang, «How many channels are suitable for independent component analysis in motor imagery brain-computer interface», *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 50, pp. 103-120, abr. 2019.
- [58] B. Lou, B. Hong, X. Gao, y S. Gao, «Bipolar electrode selection for a motor imagery based brain-computer interface», *J. Neural Eng.*, vol. 5, n.º 3, pp. 342-349, sep. 2008.
- [59] B. Hjorth, «An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations», *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 39, n.º 5, pp. 526-530, nov. 1975.
- [60] D. J. McFarland, L. M. McCane, S. V. David, y J. R. Wolpaw, «Spatial filter selection for EEG-based communication», *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 103, n.º 3, pp. 386-394, sep. 1997.
- [61] A. Horvath, «EEG and ERP biomarkers of Alzheimer's disease a critical review», *Front. Biosci.*, vol. 23, n.º 1, p. 4587, 2018.
- [62] F. Auger y P. Flandrin, «Improving the readability of time-frequency and time-scale representations by the reassignment method», *IEEE Trans. Signal Process.*, vol. 43, n.º 5, pp. 1068-1089, may 1995.
- [63] S. A. Fulop y K. Fitz, «Algorithms for computing the time-corrected instantaneous frequency (reassigned) spectrogram, with applications», *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 119, n.º 1, pp. 360-371, ene. 2006.
- [64] D. J. Thomson, «Spectrum estimation and harmonic analysis», *Proc. IEEE*, vol. 70, n.º 9, pp. 1055-1096, 1982.

- [65] D. B. Percival y A. T. Walden, *Spectral Analysis for Physical Applications*. Cambridge University Press, 1993.
- [66] A. Babloyantz, «Estimation of Correlation Dimensions from Single and Multichannel Recordings — A Critical View», 1989, pp. 122-130.
- [67] C. J. Stam y B. W. van Dijk, «Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets», *Phys. D Nonlinear Phenom.*, vol. 163, n.º 3-4, pp. 236-251, mar. 2002.
- [68] T. H. Falk, F. J. Fraga, L. Trambaiolli, y R. Anghinah, «EEG amplitude modulation analysis for semi-automated diagnosis of Alzheimer's disease», *EURASIP J. Adv. Signal Process.*, vol. 2012, n.º 1, p. 192, dic. 2012.
- [69] B. Boualem, *Time-Frequency Signal Analysis and Processing A Comprehensive Reference*, 1.^a ed. Amsterdam: Elsevier, 2003.
- [70] Z. M. Smith, B. Delgutte, y A. J. Oxenham, «Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception», *Nature*, vol. 416, n.º 6876, pp. 87-90, mar. 2002.
- [71] B. E. Boser, I. M. Guyon, y V. N. Vapnik, «A training algorithm for optimal margin classifiers», en *Proceedings of the fifth annual workshop on Computational learning theory - COLT '92*, 1992, pp. 144-152.
- [72] V. N. Vapnik, «The Support Vector method», 1997, pp. 261-271.
- [73] C. Cortes y V. Vapnik, «Support-vector networks», *Mach. Learn.*, vol. 20, n.º 3, pp. 273-297, sep. 1995.
- [74] G. James, D. Witten, T. Hastie, y R. Tibshirani, *An Introduction to Statistical Learning*, vol. 103. New York, NY: Springer New York, 2013.
- [75] T. Hastie, R. Tibshirani, y J. Friedman, *The Elements of Statistical Learning*. New York, NY: Springer New York, 2009.
- [76] B. W. Silverman y M. C. Jones, «E. Fix and J.L. Hodges (1951): An Important Contribution to Nonparametric Discriminant Analysis and Density Estimation: Commentary on Fix and Hodges (1951)», *Int. Stat. Rev. / Rev. Int. Stat.*, vol. 57, n.º 3, p. 233, dic. 1951.
- [77] M. Bramer, *Principles of Data Mining*. London: Springer London, 2016.
- [78] Y. Freund y R. E. Schapire, «A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting», *J. Comput. Syst. Sci.*, vol. 55, n.º 1, pp. 119-139, ago. 1997.
- [79] J. H. Friedman, «Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine», *Ann. Stat.*, vol. 29, pp. 1189-1232, 2001.
- [80] L. A. Coben, W. Danziger, y M. Storandt, «A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years», *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 61, n.º 2, pp. 101-112, ago. 1985.
- [81] G. Rodriguez, F. Copello, P. Vitali, G. Perego, y F. Nobili, «EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 110, n.º 10, pp. 1831-1837, oct. 1999.
- [82] R. Wang, J. Wang, H. Yu, X. Wei, C. Yang, y B. Deng, «Power spectral density and coherence analysis of Alzheimer's EEG», *Cogn. Neurodyn.*, vol. 9, n.º 3, pp. 291-304, jun. 2015.
- [83] X. Chai, X. Weng, Z. Zhang, Y. Lu, G. Liu, y H. Niu, «Quantitative EEG in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease by AR-Spectral and

- Multi-scale Entropy Analysis», 2019, pp. 159-163.
- [84] S. Gaubert *et al.*, «EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease», *Brain*, vol. 142, n.º 7, pp. 2096-2112, jul. 2019.
- [85] C. J. Stam, Y. van der Made, Y. A. L. Pijnenburg, y P. Scheltens, «EEG synchronization in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease», *Acta Neurol. Scand.*, vol. 108, n.º 2, pp. 90-96, ago. 2003.
- [86] L. Li, J. Chen, y X. Zheng, «[Study on Brain Functional Connectivity Using Resting State Electroencephalogram Based on Synchronization Likelihood in Alzheimer's Disease].», *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, vol. 32, n.º 5, pp. 952-7, oct. 2015.
- [87] C. Babiloni *et al.*, «Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms», *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 103, pp. 88-102, may 2016.
- [88] F. J. Fraga, T. H. Falk, P. A. M. Kanda, y R. Anghinah, «Characterizing Alzheimer's Disease Severity via Resting-Awake EEG Amplitude Modulation Analysis», *PLoS One*, vol. 8, n.º 8, p. e72240, ago. 2013.
- [89] D. J. L. G. Schutter, C. Leitner, J. L. Kenemans, y J. van Honk, «Electrophysiological correlates of cortico-subcortical interaction: A cross-frequency spectral EEG analysis», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 117, n.º 2, pp. 381-387, feb. 2006.
- [90] G. G. Knyazev, «Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations», *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 31, n.º 3, pp. 377-395, ene. 2007.
- [91] T. W. Chow, «Personality in frontal lobe disorders», *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 2, n.º 5, pp. 446-451, sep. 2000.
- [92] H. Braak, E. Braak, y P. Kalus, «Alzheimer's disease: areal and laminar pathology in the occipital isocortex», *Acta Neuropathol.*, vol. 77, n.º 5, pp. 494-506, 1989.
- [93] V. L. Torres *et al.*, «Normative data stratified by age and education for a Spanish neuropsychological test battery: Results from the Colombian Alzheimer's prevention initiative registry», *Appl. Neuropsychol. Adult*, pp. 1-15, jun. 2019.
- [94] A. Delorme y S. Makeig, «EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis», *J. Neurosci. Methods*, vol. 134, n.º 1, pp. 9-21, mar. 2004.
- [95] J. Suarez-Revelo, J. Ochoa-Gomez, y J. Duque-Grajales, «Improving test-retest reliability of quantitative electroencephalography using different preprocessing approaches», en *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2016, pp. 961-964.
- [96] J. X. Suárez-Revelo, J. F. Ochoa-Gómez, y C. A. Tobón-Quintero, «Validation of EEG Pre-processing Pipeline by Test-Retest Reliability», 2018, pp. 290-299.
- [97] P. Mitra y H. Bokil, *Observed Brain Dynamics*. Oxford University Press, 2007.
- [98] E. Glerean *et al.*, «Reorganization of functionally connected brain subnetworks in high-functioning autism», *Hum. Brain Mapp.*, vol. 37, n.º 3,

- pp. 1066-1079, mar. 2016.
- [99] E. Glerean, «BML / bramila», 2020. [En línea]. Disponible en: <https://version.aalto.fi/gitlab/BML/bramila>.
- [100] H. Hentschke y M. C. Stüttgen, «Computation of measures of effect size for neuroscience data sets», *Eur. J. Neurosci.*, vol. 34, n.º 12, pp. 1887-1894, dic. 2011.
- [101] L. V. Hedges, «Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect Size and Related Estimators», *J. Educ. Stat.*, vol. 6, n.º 2, p. 107, 1981.
- [102] H. Hentschke, «measures-of-effect-size-toolbox», 2020. [En línea]. Disponible en: <https://github.com/hhentschke/measures-of-effect-size-toolbox>.
- [103] R. Lizio, F. Vecchio, G. B. Frisoni, R. Ferri, G. Rodriguez, y C. Babiloni, «Electroencephalographic Rhythms in Alzheimer's Disease», *Int. J. Alzheimers. Dis.*, vol. 2011, pp. 1-11, 2011.
- [104] M. Baker, K. Akrofi, R. Schiffer, y M. W. O. Boyle, «EEG Patterns in Mild Cognitive Impairment (MCI) Patients», *Open Neuroimag. J.*, vol. 2, pp. 52-55, ago. 2008.
- [105] J. Jeong, «EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, n.º 7, pp. 1490-1505, jul. 2004.
- [106] J. Dauwels, F. Vialatte, y A. Cichocki, «Diagnosis of Alzheimers Disease from EEG Signals: Where Are We Standing?», *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 7, n.º 6, pp. 487-505, sep. 2010.
- [107] J. O. N. E. DUQUE-GRAJALES *et al.*, «Quantitative EEG analysis disease during resting and memory task in carriers and non-carriers of PS-1 E280A mutation of familial Alzheimer's », *CES Medicina* , vol. 28. scieloco , pp. 165-176, 2014.
- [108] A. S. Fleisher *et al.*, «Florbetapir PET analysis of amyloid- β deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study», *Lancet Neurol.*, vol. 11, n.º 12, pp. 1057-1065, dic. 2012.
- [109] E. M. Reiman *et al.*, «Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study.», *Lancet. Neurol.*, vol. 11, n.º 12, pp. 1048-56, dic. 2012.
- [110] V. Nimmrich, A. Draguhn, y N. Axmacher, «Neuronal Network Oscillations in Neurodegenerative Diseases», *NeuroMolecular Med.*, vol. 17, n.º 3, pp. 270-284, sep. 2015.
- [111] C. J. Stam *et al.*, «Generalized Synchronization of MEG Recordings in Alzheimer's Disease: Evidence for Involvement of the Gamma Band», *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 19, n.º 6, pp. 562-574, dic. 2002.
- [112] J. A. van Deursen, E. F. P. M. Vuurman, V. H. J. M. van Kranen-Mastenbroek, F. R. J. Verhey, y W. J. Riedel, «40-Hz steady state response in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment», *Neurobiol. Aging*, vol. 32, n.º 1, pp. 24-30, ene. 2011.
- [113] J. A. van Deursen, E. F. P. M. Vuurman, F. R. J. Verhey, V. H. J. M. van Kranen-Mastenbroek, y W. J. Riedel, «Increased EEG gamma band activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment», *J. Neural Transm.*,

- vol. 115, n.º 9, pp. 1301-1311, sep. 2008.
- [114] D. Osipova, E. Pekkonen, y J. Ahveninen, «Enhanced magnetic auditory steady-state response in early Alzheimer's disease», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 117, n.º 9, pp. 1990-1995, sep. 2006.
- [115] N. Malek, M. R. Baker, C. Mann, y J. Greene, «Electroencephalographic markers in dementia», *Acta Neurol. Scand.*, vol. 135, n.º 4, pp. 388-393, abr. 2017.
- [116] C. J. Stam *et al.*, «Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer's disease», *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, n.º 3, pp. 708-715, mar. 2005.
- [117] C. Babiloni *et al.*, «Fronto-parietal coupling of brain rhythms in mild cognitive impairment: A multicentric EEG study», *Brain Res. Bull.*, vol. 69, n.º 1, pp. 63-73, mar. 2006.
- [118] J. J. Dunkin, A. F. Leuchter, T. F. Newton, y I. A. Cook, «Reduced EEG coherence in dementia: State or trait marker?», *Biol. Psychiatry*, vol. 35, n.º 11, pp. 870-879, jun. 1994.
- [119] D. Wen, Y. Zhou, y X. Li, «A Critical Review: Coupling and Synchronization Analysis Methods of EEG Signal with Mild Cognitive Impairment», *Front. Aging Neurosci.*, vol. 7, abr. 2015.
- [120] J. Marco-Pallarés, C. Grau, y G. Ruffini, «Combined ICA-LORETA analysis of mismatch negativity», *Neuroimage*, vol. 25, n.º 2, pp. 471-477, abr. 2005.
- [121] J.-L. Chen, T. Ros, y J. H. Gruzelier, «Dynamic changes of ICA-derived EEG functional connectivity in the resting state», *Hum. Brain Mapp.*, vol. 34, n.º 4, pp. 852-868, abr. 2013.
- [122] J. F. Ochoa *et al.*, «Neurophysiological correlates in Mild Cognitive Impairment detected using group Independent Component Analysis», en *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2015, pp. 7442-7445.
- [123] A. Hyvärinen, P. Ramkumar, L. Parkkonen, y R. Hari, «Independent component analysis of short-time Fourier transforms for spontaneous EEG/MEG analysis», *Neuroimage*, vol. 49, n.º 1, pp. 257-271, ene. 2010.
- [124] J. Himberg, A. Hyvärinen, y F. Esposito, «Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization», *Neuroimage*, vol. 22, n.º 3, pp. 1214-1222, jul. 2004.
- [125] F. Pedregosa *et al.*, «Scikit-learn: Machine Learning in Python», ene. 2012.
- [126] T. Chen y C. Guestrin, «XGBoost», en *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, 2016, pp. 785-794.
- [127] K. Konstantinos y T. Sergios, *Pattern Recognition*, 4th ed. Academic Press, 2008.
- [128] Y. T. Quiroz *et al.*, «Brain Imaging and Blood Biomarker Abnormalities in Children With Autosomal Dominant Alzheimer Disease», *JAMA Neurol.*, vol. 72, n.º 8, p. 912, ago. 2015.
- [129] A. S. Fleisher *et al.*, «Associations Between Biomarkers and Age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred», *JAMA Neurol.*, vol. 72, n.º 3, p. 316, mar. 2015.
- [130] Y. T. Quiroz *et al.*, «Cortical atrophy in presymptomatic Alzheimer's disease

- presenilin 1 mutation carriers», *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 84, n.º 5, pp. 556-561, may 2013.
- [131] J. F. Ochoa *et al.*, «Successful Object Encoding Induces Increased Directed Connectivity in Presymptomatic Early-Onset Alzheimer's Disease», *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 55, n.º 3, pp. 1195-1205, dic. 2016.
- [132] D. T. Jones *et al.*, «Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum», *Brain*, vol. 139, n.º 2, pp. 547-562, feb. 2016.
- [133] F. J. Fraga *et al.*, «Towards an EEG-based biomarker for Alzheimer's disease: Improving amplitude modulation analysis features», en *2013 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing*, 2013, pp. 1207-1211.
- [134] J. C. McBride *et al.*, «Spectral and complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease», *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 114, n.º 2, pp. 153-163, abr. 2014.
- [135] H. Kim, K. Song, T. Roh, y H.-J. Yoo, «A 95% accurate EEG-connectome processor for a mental health monitoring system», en *2015 IEEE Asian Solid-State Circuits Conference (A-SSCC)*, 2015, pp. 1-4.
- [136] T.-E. Kam, H. Zhang, Z. Jiao, y D. Shen, «Deep Learning of Static and Dynamic Brain Functional Networks for Early MCI Detection», *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 39, n.º 2, pp. 478-487, feb. 2020.
- [137] H. Chen *et al.*, «The compensatory phenomenon of the functional connectome related to pathological biomarkers in individuals with subjective cognitive decline», *Transl. Neurodegener.*, vol. 9, n.º 1, p. 21, dic. 2020.
- [138] G. Coughlan *et al.*, «Functional connectivity between the entorhinal and posterior cingulate cortices underpins navigation discrepancies in at-risk Alzheimer's disease», *Neurobiol. Aging*, vol. 90, pp. 110-118, jun. 2020.
- [139] C. A. Kothe y S. Makeig, «BCILAB: a platform for brain-computer interface development», *J. Neural Eng.*, vol. 10, n.º 5, p. 056014, oct. 2013.
- [140] P. L. Nunez y R. Srinivasan, *Electric Fields of the Brain*. Oxford University Press, 2006.
- [141] M. I. Vanegas, M. F. Ghilardi, S. P. Kelly, y A. Blangero, «Machine learning for EEG-based biomarkers in Parkinson's disease», en *2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, 2018, pp. 2661-2665.
- [142] J. Jiang *et al.*, «A Novel Detection Tool for Mild Cognitive Impairment Patients Based on Eye Movement and Electroencephalogram», *J. Alzheimer's Dis.*, vol. 72, n.º 2, pp. 389-399, nov. 2019.
- [143] D. Kim y K. Kim, «Detection of Early Stage Alzheimer's Disease using EEG Relative Power with Deep Neural Network», en *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 2018, pp. 352-355.

9. ANEXO 1: ARGUMENTOS DE CLASIFICADORES

9.1 CLASIFICADORES EN gICA

A continuación, se exponen los argumentos usados para cada uno de los modelos implementados en la clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos, implementando características extraídas a partir de componentes independientes derivados de un algoritmo de Análisis de Componentes Independientes grupal (gICA). Los parámetros no mencionados fueron dejados por defecto.

Tabla 25. Argumentos de los clasificadores entrenados con características basadas en gICA.

	gICA-Potencia	gICA-SL	gICA-PME
Algoritmo 1	Gradient Boosting: learning_rate=0.1, max_depth=1, max_features=0.45, min_samples_leaf=5, min_samples_split=11, n_estimators=300, subsample=0.75	Árbol de Decisión: criterion="gini", max_depth=4, min_samples_leaf=2, min_samples_split=11, class_weight={0:0.5, 1:0.5}	Árbol de Decisión: criterion="entropy", max_depth=3, min_samples_leaf=8, min_samples_split=12
Algoritmo 2	K-neighbors: n_neighbors=5, metric='cosine', weights='distance'	Gradient Boosting: learning_rate=0.001, max_depth=6, max_features=0.45, min_samples_leaf=6, min_samples_split=11, n_estimators=100, subsample=0.95 K-neighbors: n_neighbors=15, metric='minkowski', p=2, weights="uniform"	K-neighbors: n_neighbors=15, metric='minkowski', weights='distance', p=2
Algoritmo 3	RBF-SVM: kernel='rbf', probability=True, class_weight={0:0.5, 1:0.5}, C=15, gamma='auto'	Gradient Boosting: learning_rate=0.001, max_depth=6, max_features=0.45, min_samples_leaf=6, min_samples_split=11, n_estimators=100, subsample=0.95 Linear-SVM: kernel='linear', probability=True, class_weight={0:0.45, 1:0.55}, C=15, gamma='scale'	RBF-SVM: kernel='rbf', probability=True, class_weight={0:0.5, 1:0.5}, C=20, gamma='scale'
Algoritmo 4	Voting: voting='soft', weights=[2, 1, 2]	Voting: voting='soft', weights=[1, 1, 1]	Voting: voting='soft', weights=[1, 1, 1]

9.2 CLASIFICADORES EN cICA

A continuación, se exponen los argumentos usados para cada uno de los modelos implementados en la clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos, implementando características extraídas a partir de componentes independientes derivados de un algoritmo de Análisis de Componentes Independientes con restricciones (cICA). Los parámetros no mencionados fueron dejados por defecto.

Tabla 26. Argumentos de los clasificadores entrenados con características basadas en cICA.

	cICA-Potencia	cICA-SL	cICA-PME
Algoritmo 1	Gradient Boosting: learning_rate=0.1, max_depth=1, max_features=0.45, min_samples_leaf=8, min_samples_split=11, n_estimators=300, subsample=0.9	Árbol de Decisión: criterion="gini", max_depth=4, min_samples_leaf=2, min_samples_split=11, class_weight={0:0.5, 1:0.5}	Random Forest: bootstrap=False, criterion="entropy", max_features=0.7500000000000001, min_samples_leaf=9, min_samples_split=20, n_estimators=100
Algoritmo 2	K-neighbors: n_neighbors=20, metric='cosine', weights='uniform', p=1	K-neighbors: n_neighbors=5, metric='minkowski', p=3, weights="distance"	K-neighbors: n_neighbors=15, metric='minkowski', weights='distance', p=2
Algoritmo 3	RBF-SVM: kernel='rbf', probability=True, class_weight={0:0.55, 1:0.45}, C=15, gamma='scale'	Gradient Boosting: learning_rate=0.001, max_depth=6, max_features=0.45, min_samples_leaf=6, min_samples_split=11, n_estimators=100, subsample=0.95 Linear-SVM: kernel='rbf', probability=True, class_weight={0:0.55, 1:0.45}, C=15, gamma='auto'	RBF-SVM: kernel='rbf', probability=True, class_weight={0:0.5, 1:0.5}, C=20, gamma='auto'
Algoritmo 4	Voting: voting='soft', weights=[2, 1, 2]	Voting: voting='soft', weights=[1, 1, 1]	Voting: voting='soft', weights=[1, 1, 1]

9.3 CLASIFICADORES EN ELECTRODOS BIPOLARES

A continuación, se exponen los argumentos usados para cada uno de los modelos implementados en la clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos, implementando características extraídas del montaje bipolar de los canales (C4-C1), (P3-P2), (POZ-CP1). Los parámetros no mencionados fueron dejados por defecto.

Tabla 27. Argumentos de los clasificadores entrenados con características basadas en canales bipolares.

	Bipolar-Potencia	Bipolar-SL	Bipolar-PME
Algoritmo 1	<p>Árbol de Decisión: criterion="entropy", max_depth=4, min_samples_leaf=6, min_samples_split=3, class_weight={0:0.5,1:0.5}</p> <p>Random Forest: bootstrap=True, criterion="entropy", max_features=0.8, min_samples_leaf=8, min_samples_split=12, n_estimators=200, max_depth=3</p>	<p>Random Forest: bootstrap=False, criterion="entropy", max_features=0.75, min_samples_leaf=5, min_samples_split=5, n_estimators=100</p>	<p>Árbol de Decisión: criterion="gini", max_depth=3, min_samples_leaf=7, min_samples_split=14, class_weight={0:0.55, 1:0.45}</p>
Algoritmo 2	<p>Árbol de Decisión: criterion="entropy", max_depth=4, min_samples_leaf=6, min_samples_split=3, class_weight={0:0.5,1:0.5}</p> <p>K-neighbors: n_neighbors=10, p=3, weights="uniform"</p>	<p>Gradient Boosting: learning_rate=0.1, max_depth=1, max_features=0.45, min_samples_leaf=5, min_samples_split=12, n_estimators=300, subsample=0.75</p>	<p>Random Forest: bootstrap=False, criterion="gini", max_features=0.15, min_samples_leaf=17, min_samples_split=18, n_estimators=100</p> <p>K-neighbors: n_neighbors=1, p=2, weights="distance"</p>
Algoritmo 3	<p>Árbol de Decisión: criterion="entropy", max_depth=4, min_samples_leaf=6, min_samples_split=3, class_weight={0:0.5,1:0.5}</p> <p>RBF-SVM: kernel='rbf', probability=True, class_weight={0:0.5, 1:0.5}, C=15, gamma='auto'</p>	<p>GradientBoosting: learning_rate=0.001, max_depth=6, max_features=0.45, min_samples_leaf=5, min_samples_split=12, n_estimators=100, subsample=0.95</p> <p>Linear-SVM: kernel='linear', probability=True, class_weight={0:0.45, 1:0.55}, C=15, gamma='auto'</p>	<p>RBF-SVM: kernel='rbf', probability=True, class_weight={0:0.5, 1:0.5}, C=100, gamma='scale'</p>
Algoritmo 4	<p>Árbol de Decisión: criterion="entropy", max_depth=4, min_samples_leaf=6, min_samples_split=3, class_weight={0:0.5,1:0.5}</p> <p>Voting: voting='soft', weights=[1, 1, 1]</p>	<p>Voting: voting='soft', weights=[1, 1, 1]</p>	<p>Voting: voting='soft', weights=[1, 1, 1]</p>

10. ANEXO 2: DIFERENCIAS ESTADÍSTICAS RELEVANTES Y RENDIMIENTO DE MODELOS EVALUADOS

10.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN CANALES

A continuación, se exponen las diferencias estadísticas significativas entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos, usando potencia relativa, *Synchronization Likelihood*, y *Percentage Modulation Energy*, sobre canales EEG.

Tabla 28. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre canales. Se indican los electrodos con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor p < 0.05	Hedges'g > 0.7
Delta	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF4', 'P1'	'FP2'
Theta	'F7', 'F5', 'TP7', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO6', 'PO8'	SRS
Alpha 1	SRS	SRS
Alpha 2	'FPZ' y 'FP2'	SRS
Beta	'FP1', 'FPZ', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2'	'AF3', 'F5', 'F3', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'FC3', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C3', 'C1', 'C2', 'C4', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2'
Gamma	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6'	, 'FP1', 'FPZ', 'AF3', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'TP7', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'PO3', 'POZ'
Theta/Alpha 2	'PO8'	SRS
Theta/Beta	'AF3', 'F7', 'F5', 'F3', 'F2', 'F4', 'F6', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ' y 'O2'	SRS
(D+T)/(A2+B)	'FP2', 'P6', 'P8', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ'	SRS
(D+T)/(A1+A2+B)	'FP1', 'FPZ'	SRS

Tabla 29. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL sobre canales, entre los grupos ACr y NonCr. Se indican los electrodos con tamaño de efecto Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar y con valor p < 0.05. Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Hedges'g >0.7 y Valor p < 0.05
Delta	'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'F3-FC1', 'C4-P8', 'T8-P3', 'CP4-PO7'
Theta	'FPZ-F5', 'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'AF4-F1', 'F3-FC1', 'C4-O1', 'T8-OZ'
Alpha 1	'FPZ-F5', 'AF3-F5', 'F3-FC1', 'FC6-OZ', 'C2-CP6', 'C4-P8', 'T8-P3', 'T8-OZ', 'CP6-PO3'
Alpha 2	'FP1-F6', 'FPZ-F5', 'AF3-F5', 'F3-FC1', 'FC6-OZ', 'C2-CP6', 'T8-P3', 'T8-PO3', 'T8-OZ'
Beta 1	'FPZ-F5', 'FP2-F5', 'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'AF4-F1', 'F3-FC1', 'FC2-CP4', 'FC6-OZ', 'C2-P4', 'C4-P8', 'T8-P3', 'T8-P1', 'T8-PO3', 'T8-OZ', 'CP5-TP8', 'CP6-PO7'
Beta 2	'FPZ-F5', 'FP2-TP8', 'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'FC6-OZ', 'C6-OZ', 'T8-PO3', 'T8-O1', 'T8-OZ'
Gamma	'FP1-F6', 'FPZ-F5', 'FP2-TP8', 'AF3-F5', 'AF3-FC1', 'AF4-F3', 'AF4-F1', 'F3-FC1', 'FC6-OZ', 'C5-PO5', 'C5-O1', 'C6-O2', 'T8-PO3', 'T8-OZ', 'CP4-O1', 'CP6-PO3'
Theta/Alpha 2	'FP1-FPZ', 'FP1-AF3', 'FPZ-AF3', 'FPZ-PZ', 'AF3-FC1', 'AF4-CP1', 'F7-C6', 'F7-T8', 'F1-CP5', 'F1-PZ', 'FZ-CP5', 'F4-FC1', 'F4-TP8', 'F8-C5', 'FC5-T8', 'C5-C1', 'C5-C6', 'C4-CP4', 'CP5-P1', 'CP3-CP1', 'CP2-PO4', 'CP2-PO6', 'CP4-P2', 'CP4-P4', 'CP4-P6', 'CP4-PO6', 'P2-PO6', 'P4-PO4'
Theta/Beta	'AF3-FC1', 'AF4-FC4', 'F5-FC3', 'F5-FC1', 'F5-FCZ', 'F3-FC1', 'F2-FC1', 'F6-CP6', 'F8-C5', 'FC5-FC1', 'FC5-P6', 'FC1-FC2', 'T7-P4', 'C5-P1', 'C3-C1', 'T8-POZ', 'T8-PO4', 'T8-PO8', 'T8-O2', 'CP5-P1' y 'CPZ-PO6'
(D+T)/(A2+B1+B2)	'FP2-CP2', 'FZ-C5', 'F2-FC1', 'F6-C3', 'F6-CP6', 'F8-T7', 'F8-C5', 'F8-PO5', 'F8-PO3', 'F8-POZ', 'F8-O2', 'FC1-FC2', 'FC1-C1', 'C5-P1', 'T8-POZ', 'T8-PO4', 'T8-O2', 'CP5-P1'
(D+T)/(A1+A2+B1+B2)	'FPZ-PZ', 'FP2-CPZ', 'FP2-CP2', 'AF4-CP1', 'F7-OZ', 'F1-T8', 'FZ-C5', 'F2-FC1', 'F6-CP6', 'F8-T7', 'F8-C5', 'F8-PO5', 'F8-PO3', 'F8-POZ', 'T8-POZ', 'T8-PO4', 'T8-PO8', 'T8-O1', 'T8-O2', 'TP7-P1', 'CP5-P1', 'CPZ-PO6'

Tabla 30. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre canales. Se indican los electrodos con valor p < 0.05 (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor p < 0.05	Hedges'g >0.7
Delta-Delta	SRS	SRS
Theta-Delta	Todos los canales	'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'CZ', 'CP1', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3'
Alpha-Delta	'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F2', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C1', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CPZ', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'PO7', 'PO5', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ'	SRS
Beta-Delta	'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F2', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C1', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CPZ', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'PO7', 'PO5', 'PO6', 'PO8', 'O1' y 'OZ'	SRS
Gamma-Delta	'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F3', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'C6', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'POZ', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2'	SRS
Theta-Theta	'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'C6', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'POZ'	SRS

	'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1' y 'OZ'	
Alpha-Theta	'F7', 'C6', 'T8', 'TP7', 'PO6'	SRS
Beta-Theta	SRS	SRS
Gamma-Theta	SRS	SRS
Alpha-Alpha	SRS	SRS
Beta-Alpha	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2'	'F1', 'FZ', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC2', 'P5', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO5', 'PO3'
Gamma-Alpha	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF3', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'FC6', 'T7', 'C5', 'C3', 'C1', 'CZ', 'C2', 'C4', 'T8', 'TP7', 'CP5', 'CP3', 'CP1', 'CPZ', 'CP2', 'CP4', 'CP6', 'TP8', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'O1', 'OZ', 'O2'	'F1', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'PO3'
Beta-Beta	Todos los canales	'F1', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC4', 'P7', 'P2', 'P4', 'P6', 'PO3'
Gamma-Beta	Todos los canales	'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC4', 'C2', 'CP3', 'P7', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4'
Gamma-Gamma	Todos los canales	'FP1', 'FPZ', 'FP2', 'AF4', 'F7', 'F5', 'F3', 'F1', 'FZ', 'F2', 'F4', 'F6', 'F8', 'FC5', 'FC3', 'FC1', 'FCZ', 'FC2', 'FC4', 'T7', 'C5', 'CZ', 'C2', 'CP3', 'CP1', 'CP4', 'CP6', 'P7', 'P5', 'P3', 'P1', 'PZ', 'P2', 'P4', 'P6', 'P8', 'PO7', 'PO5', 'PO3', 'POZ', 'PO4', 'PO6', 'PO8', 'OZ', 'O2'

10.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN gICA

A continuación, se exponen las diferencias estadísticas significativas entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos, usando potencia relativa, *Synchronization Likelihood*, y *Percentage Modulation Energy*, sobre componentes gICA.

Tabla 31. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre componentes gICA. Se indican los componentes gICA con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'

	Valor $p < 0.05$	Hedges'g > 0.7
Delta	SRS	SRS
Theta	11, 19, 20, 22, 23, 24, 25	SRS
Alpha1	14	SRS
Alpha 2	14	SRS
Beta	11, 14, 15, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25	14, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25
Gamma	6, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 24, 25	6, 14, 15, 18, 22, 25
Theta/Alpha 2	19, 23, 24	SRS
Theta/Beta	11, 14, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25	23, 24
(D+T)/(A2+B)	19, 22, 23, 24, 25	SRS
(D+T)/(A1+A2+B)	19, 24	SRS

Tabla 32. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr. Se indican los componentes neuronales gICA con tamaño de efecto Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar y valor $p < 0.05$. Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Hedges'g > 0.7 Valor $p < 0.05$
Delta	14-19
Theta	SRS
Alpha 1	14-19
Alpha 2	14-19
Beta 1	SRS
Beta 2	SRS
Gamma	14-19
Theta/Alpha 2	SRS
Theta/Beta	11-24
(D+T)/(A2+B1+B2)	11-15
(D+T)/(A1+A2+B1+B2)	11-15, 11-24

Tabla 33. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre los componentes gICA. Se indican los electrodos con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor $p < 0.05$	Hedges'g > 0.7
Delta-Delta	SRS	SRS
Theta-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	14, 18, 19, 20, 21, 23, 24
Alpha-Delta	14, 18, 19, 20, 22, 23, 24	SRS
Beta-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25	SRS
Gamma-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Theta-Theta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Alpha-Theta	SRS	SRS
Beta-Theta	SRS	SRS
Gamma-Theta	25	SRS
Alpha-Alpha	25	SRS
Beta-Alpha	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Alpha	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Beta-Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Gamma	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25

10.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN cICA

A continuación, se exponen las diferencias estadísticas significativas entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos, usando potencia relativa, *Synchronization Likelihood*, y *Percentage Modulation Energy*, sobre componentes cICA.

Tabla 34. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando potencia relativa sobre componentes cICA. Se indican los electrodos con valor $p < 0.05$ (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor $p < 0.05$	Hedges'g > 0.7
Delta	19	SRS
Theta	11,14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	11, 14, 22, 24
Alpha 1	14, 15, 18, 20, 25	SRS
Alpha 2	14, 15, 18, 20	SRS
Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	11, 14, 18, 22, 23, 24, 25
Gamma	6, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 24, 25	14, 25
Theta/Alpha 2	11, 19, 21, 22, 23, 24	SRS
Theta/Beta	11, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	11, 14, 19, 22, 24, 25
(D+T)/(A2+B)	'6, 11, 19, 21, 22, 23, 24, 25	19
(D+T)/(A1+A2+B)	11, 19, 22, 23, 24	19

Tabla 35. Diferencias estadísticas encontradas usando conectividad SL, entre los grupos ACr y NonCr. Se indican los componentes cICA neuronales con tamaño de efecto Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar y valor p < 0.05. Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Hedges'g >0.7 y Valor p < 0.05
Delta	14-22, 20-25
Theta	15-18
Alpha 1	20-25
Alpha 2	20-25
Beta 1	19-18, 20-25
Beta 2	SRS
Gamma	SRS
Theta/Alpha 2	SRS
Theta/Beta	SRS
(D+T)/(A2+B1+B2)	SRS
(D+T)/(A1+A2+B1+B2)	SRS

Tabla 36. Diferencias estadísticas entre ACr y NonCr, usando PME sobre componentes cICA. Se indican los electrodos con valor p < 0.05 (primera columna) y tamaño Hedges'g > 0.7 desviaciones estándar (segunda columna). Las siglas SRS simbolizan 'Sin Resultados Significativos'.

	Valor p < 0.05	Hedges'g >0.7
Delta-Delta	SRS	SRS
Theta-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 18, 21, 22, 24, 25
Alpha-Delta	14, 18, 25	SRS
Beta-Delta	11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Gamma-Delta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Theta-Theta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	SRS
Alpha-Theta	SRS	SRS
Beta-Theta	SRS	SRS
Gamma-Theta	SRS	SRS
Alpha-Alpha	SRS	SRS
Beta-Alpha	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Alpha	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Beta-Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Beta	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25
Gamma-Gamma	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25	6, 11, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25

10.4 CLASIFICACIÓN BASADA EN gICA

10.4.1 POTENCIA RELATIVA

A continuación, se exponen los resultados de los distintos modelos de clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos usando potencia relativa sobre componentes gICA, basándose en las siguientes características (en el formato “# de componente gICA – banda”): '22- θ ', '25- θ ', '14- α 1', '14- α 2', '14- β ', '22- β ', '25- β ', '14- γ ', '25- γ ', '14- θ/α 2', '14- θ/β ', '22- θ/β ', '25- θ/β ' y '14- $(\delta+\theta)/(\alpha$ 1+ α 2+ β)'.

Tabla 37. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.

Modelo Gradient Boosting				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.81			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.75	0.6	0.67	5
NonCr	0.75	0.86	0.8	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.73	0.73	12
Weighted avg	0.75	0.75	0.74	12

Tabla 38. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.

Modelo K-neighbors				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.86			
Error de prueba (accuracy)	0.83			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.8	0.8	0.8	5
NonCr	0.86	0.86	0.86	7
Accuracy			0.83	12
Macro avg	0.83	0.83	0.83	12
Weighted avg	0.83	0.83	0.83	12

Tabla 39. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.

Modelo SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.89			
Error de prueba (accuracy)	0.83			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.8	0.8	0.8	5
NonCr	0.86	0.86	0.86	7
Accuracy			0.83	12
Macro avg	0.83	0.83	0.83	12
Weighted avg	0.83	0.83	0.83	12

Tabla 40. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre la potencia relativa obtenida de las componentes gICA.

Modelo de votación				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.86			
Error de prueba (accuracy)	0.92			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	1	0.8	0.89	5
NonCr	0.88	1	0.83	7
Accuracy			0.92	12
Macro avg	0.94	0.9	0.91	12
Weighted avg	0.93	0.92	0.91	12

10.4.2 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD

A continuación, se exponen los resultados de los distintos modelos de clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos usando *Synchronization Likelihood* sobre componentes gICA, basándose en las siguientes características (en el formato “banda - # de componente gICA - # de componente gICA”): δ -13-21', θ -13-21', θ -13-24', θ -21-24', α 2-13-21', α 2-13-24', α 2-21-24', β 1-13-21', β 1-13-24', β 1-21-24', β 2-13-21', β 2-21-24', γ -21-24' y $(\theta)/(\beta$ -21-24)'.

Tabla 41. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un árbol de decisión sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.

Modelo de Árbol de decisión				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.75			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

Tabla 42. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + K-neighbors sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.

Modelo Gradient Boosting + K-neighbors				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.75			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

Tabla 43. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + Linear-SVM sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.

Modelo Gradient Boosting + SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

Tabla 44. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor SL obtenido de las componentes gICA.

Modelo de Votación				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.75			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

10.4.3 PERCENTAGE MODULATION ENERGY

A continuación, se exponen los resultados de los distintos modelos de clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos usando *Percentage Modulation Energy* sobre componentes gICA, basándose en las siguientes características (en el formato “# de componente gICA – banda moduladora – banda modulada”): '14- γ - β ', '25- γ - β ', '25- γ - γ ', '(14- δ - δ) x (25- θ - δ)', '(14- θ - δ) x (25- θ - δ)', '(14- θ - δ) x (14- β - δ)', '(14- θ - δ) x (14- α - θ)', '(22- θ - δ) x (14- α - θ)', '(22- θ - δ) x (22- α - θ)', '(25- θ - δ) x (14- β - δ)', '(14- β - δ) x (22- β - δ)', '(14- α - θ) x (22- α - θ)', '(14- α - θ) x (25- α - θ)', '(14- β - α) x (14- γ - α)', '(14- β - α) x (14- β - β)', '(14- β - α) x (25- β - β)', '(14- β - α) x (14- γ - β)', '(14- β - α) x (22- γ - β)', '(22- β - α) x (25- β - β)', '(25- β - α) x (25- γ - γ)', '(14- γ - α) x (14- γ - β)', '(14- γ - α), (22- γ - α) x (14- γ - γ)', '(22- γ - α) x (25- γ - γ)', '(25- γ - α) x (14- γ - γ)', '(14- γ - γ) x (22- γ - γ)', '(14- γ - γ) x (25- γ - γ)', '(22- γ - γ) x (25- γ - γ)', y '25- γ - γ '².

Tabla 45. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un árbol de decisión sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.

Modelo de árbol de decisión				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.89			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.75	0.6	0.67	5
NonCr	0.75	0.86	0.8	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.73	0.73	12
Weighted avg	0.75	0.75	0.74	12

Tabla 46. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.

K-neighbors model				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.82			
Error de prueba (accuracy)	0.67			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.6	0.6	0.6	5
NonCr	0.71	0.71	0.71	7
Accuracy			0.67	12
Macro avg	0.66	0.66	0.66	12
Weighted avg	0.67	0.67	0.67	12

Tabla 47. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.

SVM model				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.82			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.75	0.6	0.67	5
NonCr	0.75	0.86	0.8	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.73	0.73	12
Weighted avg	0.75	0.75	0.74	12

Tabla 48. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor PME obtenido de las componentes gICA.

Modelo de votación				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.89			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.75	0.6	0.67	5
NonCr	0.75	0.86	0.8	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.73	0.73	12
Weighted avg	0.75	0.75	0.74	12

10.5 CLASIFICACIÓN BASADA EN cICA

10.5.1 POTENCIA RELATIVA

A continuación, se exponen los resultados de los distintos modelos de clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos usando potencia relativa sobre componentes cICA, basándose en las siguientes características (en el formato “# de componente cICA – banda”): '22-(θ)/(α 2)', '25-(θ)/(α 2)', '14-(θ)/(β)', '22-(θ)/(β)', '25-(θ)/(β)', '22-(δ + θ)/(α 2+ β) y '22-(δ + θ)/(α 1+ α 2+ β)'.

Tabla 49. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.

Modelo Gradient Boosting				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

Tabla 50. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.

Modelo K-neighbors				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.7			
Error de prueba (accuracy)	0.67			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.56	1	0.71	5
NonCr	1	0.43	0.6	7
Accuracy			0.67	12
Macro avg	0.78	0.71	0.66	12
Weighted avg	0.81	0.67	0.65	12

Tabla 51. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.

Modelo SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.84			
Error de prueba (accuracy)	0.83			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.8	0.8	0.8	5
NonCr	0.86	0.86	0.86	7
Accuracy			0.83	12
Macro avg	0.83	0.83	0.83	12
Weighted avg	0.83	0.83	0.83	12

Tabla 52. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre la potencia relativa obtenida de las componentes cICA.

Modelo de votación				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.79			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

10.5.2 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD

A continuación, se exponen los resultados de los distintos modelos de clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos usando *Synchronization Likelihood* sobre componentes gICA, basándose en las siguientes características (en el formato “banda - # de componente gICA - # de componente gICA”): '21-24- α ', '21-24- α ', '21-24- β 1', '21-24- $(\delta\theta)/(\alpha_2\beta_1\beta_2)$ ' y '21-24- $(\delta\theta)/(\alpha_1A_2\beta_1\beta_2)$ '.

Tabla 53. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un árbol de decisión sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.

Modelo de árbol de decisión				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.72			
Error de prueba (accuracy)	0.5			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.43	0.6	0.5	5
NonCr	0.6	0.43	0.5	7
Accuracy			0.5	12
Macro avg	0.51	0.51	0.5	12
Weighted avg	0.53	0.5	0.5	12

Tabla 54. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.

Modelo K-neighbors				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.68			
Error de prueba (accuracy)	0.66			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.57	0.8	0.67	5
NonCr	0.8	0.57	0.67	7
Accuracy			0.67	12
Macro avg	0.69	0.69	0.67	12
Weighted avg	0.7	0.67	0.67	12

Tabla 55. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + RBF.SVM sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.

Modelo Gradient Boosting + SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.61			
Error de prueba (accuracy)	0.58			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.5	1	67	5
NonCr	1	0.29	44	7
Accuracy			58	12
Macro avg	0.75	0.64	56	12
Weighted avg	0.79	0.58	54	12

Tabla 56. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor SL obtenido de las componentes cICA.

Modelo de votación				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.68			
Error de prueba (accuracy)	0.5			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.43	0.6	0.5	5
NonCr	0.6	0.43	0.5	7
Accuracy			0.5	12
Macro avg	0.51	0.51	0.5	12
Weighted avg	0.53	0.5	0.5	12

10.5.3 PERCENTAGE MODULATION ENERGY

A continuación, se exponen los resultados de los distintos modelos de clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos usando *Percentage Modulation Energy* sobre componentes cICA, basándose en las siguientes características (en el formato “# de componente cICA – banda moduladora – banda modulada”): $25-\beta-\beta'$, $(22-\beta-\alpha) \times (25-\gamma-\alpha)$, $(25-\beta-\alpha) \times (22-\gamma-\alpha)$ y $(25-\beta-\alpha) \times (22-\beta-\beta')$.

Tabla 57. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Random Forest sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.

Modelo Random Forest				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.75			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.75	0.6	0.67	5
NonCr	0.75	0.86	0.8	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.73	0.73	12
Weighted avg	0.75	0.75	0.74	12

Tabla 58. Resultados obtenidos usando un modelo basado en K-neighbors sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.

Modelo K-neighbors				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

Tabla 59. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.

Modelo SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.75			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.62	1	0.77	5
NonCr	1	0.57	0.73	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.81	0.79	0.75	12
Weighted avg	0.84	0.75	0.74	12

Tabla 60. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor PME obtenido de las componentes cICA.

Modelo de votación				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.73			
Error de prueba (accuracy)	0.83			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.8	0.8	0.8	5
NonCr	0.86	0.86	0.86	7
Accuracy	0.83	0.83	0.83	12
Macro avg	0.83	0.83	0.83	12
Weighted avg	0.83	0.83	0.83	12

10.6 CLASIFICACIÓN BASADA EN ELECTRODOS BIPOLARES

10.6.1 POTENCIA RELATIVA

A continuación, se exponen los resultados de los distintos modelos de clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos usando potencia relativa sobre electrodos bipolares, basándose en las siguientes características (en el formato “# canal positivo – # canal negativo – banda”): 'P3-P2- θ/α^2 ', 'C4-C1- θ/β ', 'P3-P2- θ/β ', 'POZ-CP1- θ/β ', 'P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$ ', 'POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$ ', '(POZ-CP1- δ) x (POZ-CP1- θ/β)', '(C4-C1- θ) x (POZ-CP1- θ/β)', '(P3-P2- θ) x (P3-P2- θ/α_2)', '(P3-P2- θ) x (POZ-CP1- θ/α_2)', '(P3-P2- θ) x (P3-P2- θ/β)', '(P3-P2- θ) x (POZ-CP1- θ/β)', '(P3-P2- θ) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(POZ-CP1- θ) x (P3-P2- θ/α_2)', '(POZ-CP1- θ) x (POZ-CP1- θ/α_2)', '(POZ-CP1- θ) x (P3-P2- θ/β)', '(POZ-CP1- θ) x (POZ-CP1- θ/β)', '(POZ-CP1- θ) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- θ/α_2) x (P3-P2- θ/β)', '(C4-C1- θ/α_2) x (POZ-CP1- θ/β)', '(C4-C1- θ/α_2) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- θ/α_2) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/α_2^2)', '(P3-P2- θ/α_2) x (POZ-CP1- θ/α_2)', '(P3-P2- θ/α_2) x (P3-P2- θ/β)', '(P3-P2- θ/α_2) x (POZ-CP1- θ/β)', '(P3-P2- θ/α_2) x (C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/α_2) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/α_2) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/α_2) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/α_2) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(POZ-CP1- θ/α_2) x (C4-C1- θ/β)', '(POZ-CP1- θ/α_2) x (P3-P2- θ/β)', '(POZ-CP1- θ/α_2) x (POZ-CP1- θ/β)', '(POZ-CP1- θ/α_2) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(POZ-CP1- θ/α_2) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(POZ-CP1- θ/α_2) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(POZ-CP1- θ/α_2) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', 'C4-C1- θ/β^2 ', '(C4-C1- θ/β) x (P3-P2- θ/β)', '(C4-C1- θ/β) x (POZ-CP1- θ/β)', '(C4-C1- θ/β) x (C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- θ/β) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- θ/β) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- θ/β) x (C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- θ/β) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- θ/β) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/β^2)', '(P3-P2- θ/β) x (POZ-CP1- θ/β)', '(P3-P2- θ/β) x (C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/β) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/β) x (C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/β) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- θ/β) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', 'POZ-CP1- θ/β^2 ', '(POZ-CP1- θ/β) x (C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(POZ-CP1- θ/β) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(POZ-CP1- θ/β) x (C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(POZ-CP1- θ/β) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)^2$)', '(C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', 'P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)^2$ ', '(P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', 'POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)^2$ ', '(POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_2+\beta)$) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$) x (P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(C4-C1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$)', '(P3-P2- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$) x (POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)$) y 'POZ-CP1- $(\delta+\theta)/(\alpha_1+\alpha_2+\beta)^2$ '

Tabla 61. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + Random Forest sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.

Modelo Decision Tree + Random Forest				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	1	0.4	0.57	5
NonCr	0.7	1	0.82	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.85	0.7	0.7	12
Weighted avg	0.82	0.75	0.72	12

Tabla 62. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + K-neighbors sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.

Modelo Decision Tree model + K-neighbors				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	1	0.4	0.57	5
NonCr	0.7	1	0.82	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.85	0.7	0.7	12
Weighted avg	0.82	0.75	0.72	12

Tabla 63. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + RBF-SVM sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.

Modelo Decision Tree model + SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	1	0.4	0.57	5
NonCr	0.7	1	0.82	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.85	0.7	0.7	12
Weighted avg	0.82	0.75	0.72	12

Tabla 64. Resultados obtenidos usando un modelo basado en árbol de decisión + votación sobre la potencia relativa obtenida de los canales bipolares.

Modelo Decision Tree model + Voting				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.79			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	1	0.4	0.57	5
NonCr	0.7	1	0.82	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.85	0.7	0.7	12
Weighted avg	0.82	0.75	0.72	12

10.6.2 SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD

A continuación, se exponen los resultados de los distintos modelos de clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos usando *Synchronization Likelihood* sobre electrodos bipolares, basándose en las siguientes características (en el formato “banda – (# canal positivo_# canal negativo) – (# canal positivo_# canal negativo)”: ' $\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2)$ ', ' $(\delta-(C4_C1) - (C4_C1)) \times (\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2))$ ', ' $(\theta-(C4_C1) - (C4_C1)) \times (\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2))$ ', ' $(\alpha_1-(C4_C1) - (C4_C1)) \times (\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2))$ ', ' $(\alpha_2-(C4_C1) - (C4_C1)) \times (\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2))$ ', ' $(\beta_1-(C4_C1) - (C4_C1)) \times (\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2))$ ', ' $(\beta_1-(C4_C1) - (P3_P2)) \times (\beta_2 - (P3_P2) - (POZ_CP1))$ ', ' $(\beta_1-(C4_C1) - (P3_P2)) \times (\gamma - (P3_P2) - (POZ_CP1))$ ', ' $(\beta_2-(C4_C1) - (C4_C1)) \times (\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2))$ ', ' $(\gamma-(C4_C1) - (C4_C1)) \times (\theta/\alpha_2 - (C4_C1) - (P3_P2))$ ', ' $(\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (C4_C1)) \times (\theta/\alpha_2 - (C4_C1) - (P3_P2))$ ', ' $(\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2))^2$ ', ' $(\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2)) \times (\theta/\beta-(C4_C1) - (C4_C1))$ ', ' $(\theta/\alpha_2-(C4_C1) - (P3_P2)) \times (\delta\theta/\alpha_2\beta - (C4_C1) - (C4_C1))$ ', ' $(\theta/\alpha_2 - (C4_C1) - (P3_P2)) \times (\delta\theta/\alpha_1\alpha_2\beta - (C4_C1)-(C4_C1))$ ' y ' $(\theta/\alpha_2 - (P3_P2) - (POZ_CP1)) \times (\delta\theta/\alpha_2\beta - (C4_C1) - (P3_P2))$ '.

Tabla 65. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Random Forest sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.

Modelo Random Forest				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.86			
Error de prueba (accuracy)	0.83			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.8	0.8	0.8	5
NonCr	0.86	0.86	0.86	7
Accuracy				12
Macro avg	0.83	0.83	0.83	12
Weighted avg	0.83	0.83	0.83	12

Tabla 66. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.

Modelo Gradient Bosting				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.82			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.75	0.6	0.67	5
NonCr	0.75	0.86	0.8	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.73	0.73	12
Weighted avg	0.75	0.75	0.74	12

Tabla 67. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Gradient Boosting + Linear-SVM sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.

Gradient Boosting + SVM model				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.84			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.75	0.6	0.67	5
NonCr	0.75	0.86	0.8	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.73	0.73	12
Weighted avg	0.75	0.75	0.74	12

Tabla 68. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor SL obtenido de los canales bipolares.

Modelo de votación				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.89			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.75	0.6	0.67	5
NonCr	0.75	0.86	0.8	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.73	0.73	12
Weighted avg	0.75	0.75	0.74	12

10.6.3 PERCENTAGE MODULATION ENERGY

A continuación, se exponen los resultados de los distintos modelos de clasificación entre un grupo de portadores asintomáticos de la mutación E280A codificante para Alzheimer genético y un grupo de controles sanos usando *Percentage Modulation Energy* sobre electrodos bipolares, basándose en las siguientes características (en el formato “# canal positivo – # canal negativo – banda moduladora – banda modulada”): 'C4-C1- δ - δ ', 'C4-C1- θ - δ ', 'P3-P2- θ - δ ', 'POZ-CP1- θ - δ ', 'P3-P2- α - δ ', 'POZ-CP1- α - δ ', 'C4-C1- β - δ ', 'P3-P2- β - α ', 'POZ-CP1- β - α ', 'P3-P2- γ - α ', 'POZ-CP1- γ - α ', 'C4-C1- β - β ', 'P3-P2- β - β ', 'POZ-CP1- β - β ', 'C4-C1- γ - β ', '(C4-C1- δ - δ) x (P3-P2- β - δ)', '(C4-C1- δ - δ) x (POZ-CP1- β - δ)', 'C4-C1- θ - δ ²', '(C4-C1- θ - δ) x (P3-P2- θ - δ)', '(C4-C1- θ - δ) x (POZ-CP1- θ - δ)', '(C4-C1- θ - δ) x (C4-C1- β - δ)', '(C4-C1- θ - δ) x (P3-P2- β - δ)', '(C4-C1- θ - δ) x (POZ-CP1- β - δ)', '(C4-C1- θ - δ) x (C4-C1- α - θ)', '(P3-P2- θ - δ)²', '(P3-P2- θ - δ) x (POZ-CP1- θ - δ)', '(P3-P2- θ - δ) x (P3-P2- α - δ)', '(P3-P2- θ - δ) x (POZ-CP1- α - δ)', '(P3-P2- θ - δ) x (P3-P2- β - δ)', '(P3-P2- θ - δ) x (POZ-CP1- β - δ)', '(POZ-CP1- θ - δ)²', '(POZ-CP1- θ - δ) x (P3-P2- α - δ)', '(POZ-CP1- θ - δ) x (POZ-CP1- α - δ)', '(POZ-CP1- θ - δ) x (P3-P2- β - δ)', '(POZ-CP1- θ - δ) x (POZ-CP1- β - δ)', '(C4-C1- β - δ)²', '(C4-C1- β - α) x (P3-P2- β - β)', '(C4-C1- β - α) x (POZ-CP1- β - β)', '(C4-C1- β - α) x (C4-C1- γ - β)', '(C4-C1- β - α) x (P3-P2- γ - β)', '(C4-C1- β - α) x (POZ-CP1- γ - β)', '(C4-C1- β - α) x (P3-P2- γ - γ)', '(C4-C1- β - α) x (POZ-CP1- γ - γ)', '(P3-P2- β - α)²', '(P3-P2- β - α) x (POZ-CP1- β - α)', '(P3-P2- β - α) x (C4-C1- γ - α)', '(P3-P2- β - α) x (P3-P2- β - β)', '(P3-P2- β - α) x (POZ-CP1- β - β)', '(P3-P2- β - α) x (C4-C1- γ - β)', '(P3-P2- β - α) x (P3-P2- γ - β)', '(P3-P2- β - α) x (POZ-CP1- γ - β)', '(P3-P2- β - α) x (C4-C1- γ - γ)', '(P3-P2- β - α) x (P3-P2- γ - γ)', '(P3-P2- β - α) x (POZ-CP1- γ - γ)', '(POZ-CP1- β - α)²', '(POZ-CP1- β - α) x (C4-C1- γ - α)', '(POZ-CP1- β - α) x (P3-P2- β - β)', '(POZ-CP1- β - α) x (POZ-CP1- β - β)', '(POZ-CP1- β - α) x (C4-C1- γ - β)', '(POZ-CP1- β - α) x (P3-P2- γ - β)', '(POZ-CP1- β - α) x (POZ-CP1- γ - β)', '(POZ-CP1- β - α) x (C4-C1- γ - γ)', '(POZ-CP1- β - α) x (P3-P2- γ - γ)', '(POZ-CP1- β - α) x (POZ-CP1- γ - γ)', '(C4-C1- γ - α) x (P3-P2- γ - α)', '(C4-C1- γ - α) x (POZ-CP1- γ - α)', '(C4-C1- γ - α) x (P3-P2- β - β)', '(C4-C1- γ - α) x (POZ-CP1- β - β)', '(C4-C1- γ - α) x (C4-C1- γ - β)', '(C4-C1- γ - α) x (P3-P2- γ - β)', '(C4-C1- γ - α) x (POZ-CP1- γ - β)', '(C4-C1- γ - α) x (P3-P2- γ - γ)', '(C4-C1- γ - α) x (POZ-CP1- γ - γ)',

$\alpha) \times (\text{POZ-CP1-}\gamma\text{-}\gamma)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha)^2', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{C4-C1-}\beta\text{-}\beta)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{P3-P2-}\beta\text{-}\beta)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{POZ-CP1-}\beta\text{-}\beta)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{C4-C1-}\gamma\text{-}\beta)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{P3-P2-}\gamma\text{-}\beta)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{POZ-CP1-}\gamma\text{-}\beta)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{C4-C1-}\gamma\text{-}\gamma)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{P3-P2-}\gamma\text{-}\gamma)', '(P3\text{-}P2\text{-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{POZ-CP1-}\gamma\text{-}\gamma)', '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha)^2', '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{C4-C1-}\beta\text{-}\beta)', '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{P3-P2-}\beta\text{-}\beta)', '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{POZ-CP1-}\beta\text{-}\beta)', '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{C4-C1-}\gamma\text{-}\beta)', '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{P3-P2-}\gamma\text{-}\beta)', '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{POZ-CP1-}\gamma\text{-}\beta)', '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{C4-C1-}\gamma\text{-}\gamma)', '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{P3-P2-}\gamma\text{-}\gamma)' y '(POZ-CP1-}\gamma\text{-}\alpha) \times (\text{POZ-CP1-}\gamma\text{-}\gamma)'$.

Tabla 69. Resultados obtenidos usando un modelo basado en un Árbol de Decisión sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.

Modelo Decision Tree				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.79			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

Tabla 70. Resultados obtenidos usando un modelo basado en Random Forest + K-neighbors sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.

Modelo Random forest + K-Neighbors				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12

Tabla 71. Resultados obtenidos usando un modelo basado en RBF-SVM sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.

Modelo SVM				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.79			
Error de prueba (accuracy)	0.58			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.5	0.6	0.55	5
NonCr	0.67	0.57	0.62	7
Accuracy			0.58	12
Macro avg	0.58	0.59	0.58	12
Weighted avg	0.6	0.58	0.59	12

Tabla 72. Resultados obtenidos usando un modelo basado en votación sobre el valor PME obtenido de los canales bipolares.

Modelo de votación				
Error de entrenamiento (accuracy)	0.77			
Error de prueba (accuracy)	0.75			
Resultados de prueba				
	Precision	Recall	f1-score	Support
Acr	0.67	0.8	0.73	5
NonCr	0.83	0.71	0.77	7
Accuracy			0.75	12
Macro avg	0.75	0.76	0.75	12
Weighted avg	0.76	0.75	0.75	12