

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS

Caracterización cuantitativa de la evolución temporal
de la red funcional durante la transición peri-ictal
en registros electroencefalográficos intra y extracraneales
de pacientes de epilepsia focal de lóbulo temporal

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. EN C. ALAN VICENTE

CARRILLO PEÑA

DIRECTOR: DR. WADY ALEXANDER RÍOS HERRERA

RESUMEN

Introducción: Una crisis epiléptica es un evento transitorio caracterizado por síntomas que resultan de actividad neuronal excesiva y sincrónica del cerebro, que pueden provocar cambios del comportamiento, movimientos, sensaciones o nivel de conciencia. La actividad eléctrica cerebral muestra alteraciones significativas durante una crisis epiléptica. En 17 a 33% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal el tratamiento farmacológico no tiene éxito y la opción terapéutica es cirugía (Ruiz-García et al. 2019), consistente en retirar la zona cerebral sospechosa de originar las crisis. Para ello se intenta delimitarla lo mejor posible a través de estudios como electroencefalograma (EEG) y grabación de video continua del paciente (video-EEG monitoreo, VEM). Con ellos se conoce cómo inician, propagan y terminan las crisis epilépticas.

Objetivo: Caracterizar cualitativa y cuantitativamente la evolución temporal de la red funcional durante la transición peri-ictal, en registros electroencefalográficos intra y extracraneales de pacientes de epilepsia focal del lóbulo temporal.

Material y métodos: Revisamos el VEM y EEG de pacientes en protocolo de cirugía de epilepsia en el Instituto Neurológico de Colombia (INDEC). La muestra final fue de 23 pacientes, 13 hombres, de 21 a 68 años de edad (media= 39, desviación estandar (DE)= 12). Recabamos hora de inicio de la crisis, electrodo(s) donde inicia, fase de sueño, etc. Filtramos la señal banda δ (δ , 1 a 3.5 Hz), θ (θ , 3.5 a 7 Hz), α (α , 7 a 12 Hz) y β (β , 12 a 25 Hz) y re-referenciamos a la mediana. Hicimos una “supermatriz” que contiene correlaciones intra e interbanda, con ventanas de 10 s de ancho y 1 s de traslape. Dividimos los resultados entre los segmentos pre-ictal (Pre, 5 minutos antes del inicio de la crisis), trans-ictal (Trans, duración variable) y pos-ictal (Pos, 5 minutos después del fin la crisis). Calculamos valores propios y analizamos el primero normalizado en el tiempo. Realizamos pruebas estadísticas entre la correlación cruzada de matrices media de correlación entre cada segmento, y entre cada episodio .

Resultados: En algunos episodios la desviación estándar aumentó aproximadamente a la mitad del Trans, más frecuentemente entre la banda δ y cualquier otra. En algunos episodios el primer valor propio de las supermatrices mostró aumento, pero no de forma consistente. Encontramos cambios en el trazo de dicho valor propio entre el segmento Pre y Trans, más evidentes entre la banda δ y cualquier otra banda. En otra etapa del análisis encontramos que a nivel grupo las correlaciones entre Pre-Pos son más grandes en magnitud y menos dispersas, que las correlaciones entre Pre-Trans y Trans-Pos, lo cual indica que Pre y Pos son más parecidos. Este resultado fue más consistente.

Conclusiones: La media y DE fueron de utilidad para encontrar cambios en los valores de correlación, analizadas juntas. El aumento de la DE después del inicio de la crisis indica que hay una desincronización generalizada de las regiones cerebrales, lo cual es coherente con la literatura, que menciona una pérdida de las funciones normales de la corteza. El hecho de que la DE no tuvo cambios consistentes puede ser explicado por las idiosincrasia de cada paciente. En futuros proyectos se podría reclutar una muestra más homogénea.

PUBLICACIÓN

Alan Carrillo, José Fernando Zapata-Berruecos, Daniel San-Juan, J Daniel Arzate-Mena, Markus F. Müller and Wady A. Rios-Herrera. Frequency independent stable cross-correlation pattern in the peri-ictal transition of focal onset seizures. Brain Connect, 2025 Nov-Dec;15(9-10):362-377.

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN

Este trabajo fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) subvenciones CF-263377 y Dirección General de Asuntos del Personal Académico Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica de la Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-PAPIIT, UNAM): IA100522.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
Justificación.....	6
Objetivo general.....	6
Preguntas de investigación.....	7
Hipótesis.....	7
CAPÍTULO 3. MARCO TEÓRICO.....	8
Sincronización.....	8
Análisis estadístico.....	8
Coeficiente de correlación de Pearson.....	8
Análisis de componentes principales.....	10
Patrón estacionario.....	10
CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
Selección de pacientes.....	12
Demografía de los pacientes.....	14
Adquisición de datos.....	16
Preprocesamiento de los datos de EEG.....	17
Construcción de “supermatriz” de correlaciones.....	19
Estadística sobre los elementos de la supermatriz.....	21
Elaboración de las “supermatrices” de diferencia a la media.....	21
Análisis de elementos no diagonales de las supermatrices.....	21
Análisis de la media de los triángulos inferiores con diferentes anchos de ventana.....	22
Análisis de elementos diagonales y no diagonales.....	22
Análisis de media móvil de los pares de electrodos.....	23
Análisis en <i>boxplots</i> de las medias de valores crudos y medias de medias móviles.....	23
Estadística sobre los elementos de valores propios.....	24
Análisis de diferencias entre segmentos en valores propios.....	26
Nivel grupo.....	26
Análisis de la media móvil de todas las crisis.....	26
Carrillo y cols., 2025.....	26
CAPÍTULO 5. RESULTADOS.....	28

Análisis de elementos no diagonales de las supermatrices.....	28
Análisis de la media de los triángulos inferiores con diferentes anchos de ventana.....	29
Análisis de los elementos diagonales y no diagonales.....	31
Análisis de media móvil de los pares de electrodos.....	32
Análisis en <i>boxplots</i> de las medias de valores crudos y medias de medias móviles.....	34
Estadística sobre los elementos de valores propios.....	36
Análisis de diferencias entre segmentos en valores propios.....	40
Nivel grupo.....	45
Análisis de la media móvil de todas las crisis.....	45
Carrillo cols., 2025.....	47
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN.....	57
Estadística sobre los elementos de la supermatriz.....	57
Análisis de elementos no diagonales de las supermatrices.....	57
Análisis de la media de los triángulos inferiores con diferentes anchos de ventana.....	57
Análisis de elementos diagonales y no diagonales.....	57
Análisis de media móvil de los pares de electrodos.....	58
Análisis en <i>boxplots</i> de las medias de valores crudos y medias de medias móviles.....	58
Estadística sobre los elementos de valores propios.....	58
Análisis de diferencias entre segmentos en valores propios.....	59
Nivel grupo.....	59
Análisis de la media móvil de todas las crisis.....	59
Carrillo y cols., 2025.....	59
Discusión general.....	61
CAPÍTULO 7 . CONCLUSIÓN.....	62
Limitaciones y perspectivas.....	63
APÉNDICE A. MOMENTOS ESTADÍSTICOS.....	64
APÉNDICE B. PRUEBAS DE SIGNIFICANCIA Y CORRECCIÓN POR MÚLTIPLES COMPARACIONES.....	65
REFERENCIAS.....	66

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Visualización de la señal del episodio 1 del paciente 9.....	17
Figura 2. Visualización de la señal del episodio 1 del paciente 9 con filtrado de bandas.....	18
Figura 3. Matrices de correlación múltiple de la primera ventana de 10 s del episodio 2 del paciente LPYIW.....	19
Figura 4. Construcción de la supermatriz de correlaciones con ventana variable.....	20
Figura 5. Cálculo de matriz promedio y matrices de desviación al promedio.....	21
Figura 6. Manipulaciones de los datos de las supermatrices que hicimos para posteriormente calcular sus valores propios.....	25
Figura 7. Matrices en ventanas de tiempo.....	28
Figura 8. Visualización de la media de cada triángulo.....	29
Figura 9. Visualización de la media de cada triángulo inferior de cada ventana de cada banda de frecuencia.....	30
Figura 10. Medidas de tendencia central y dispersión de cada triángulo inferior procedente de cada ventana de cada par de bandas de frecuencia.....	31
Figura 11. Señales suavizadas en el tiempo mediante media móvil de longitud variable con 123 ventanas.....	33
Figura 12. Cada diagrama de caja y bigote contiene la distribución de las medias de las correlaciones crudas que provienen de cada triángulo inferior de cada ventana, por segmento ictal y par de bandas.....	34
Figura 13. Cada diagrama de caja y bigote contiene la distribución de las medias de las medias móviles de los pares de electrodos que provienen de cada triángulo inferior de cada ventana, por segmento ictal y par de bandas.....	35
Figura 14. Valores propios después de la manipulación de los datos para el caso 1.....	36
Figura 15. Valores propios después de la manipulación de los datos para el caso 2.....	37
Figura 16. Valores propios después de la manipulación de los datos para el caso 3.....	38
Figura 17. Valores propios después de la manipulación de los datos para el caso 4.....	39
Figura 18. Visualización de la señal del episodio 2 del paciente OSQVR re-referenciada a la mediana con toda la supermatriz, en el caso 1.....	41
Figura 19. Visualización de la señal del episodio 2 del paciente OSQVR re-referenciada a la mediana con toda la supermatriz, en el caso 2.....	42

Figura 20. Visualización de la señal del episodio 2 del paciente OSQVR re-referenciada a la mediana con toda la supermatriz, en el caso 3.....	43
Figura 21. Visualización de la senal del episodio 2 del paciente OSQVR re-referenciada a la mediana con toda la supermatriz, en el caso 4.....	44
Figura 22. Promedio grupal de las señales suavizadas en el tiempo mediante media móvil de cada paciente.....	46
Figura 23. Matrices de correlación promedio de los registros de EEG de la crisis 43 del paciente 23. Tomada de Carrillo y cols., 2025.....	48
Figura 24. Coeficientes de correlación entre los diferentes segmentos de crisis. Tomada de Carrillo y cols., 2025.....	49
Figura 25. Distribuciones acumuladas de los coeficientes de correlación entre las matrices de correlación cruzada obtenidas ELT, para cada segmento. Tomada de Carrillo y cols., 2025.....	50
Figura 26. Acumuladas de coeficientes de correlación del periodo peri-ictal. Tomada de Carrillo y cols., 2025.....	51
Figura 27. Acumuladas de los coeficientes de correlación entre bandas de frecuencia, promediadas de manera independiente en cada uno de los tres intervalos. Tomada de Carrillo y cols., 2025.....	52
Figura 28. Acumuladas de los coeficientes de correlación para la comparación de matrices de correlación cruzada promediadas en el periodo peri-ictal en ELF y ECP. Tomada de Carrillo y cols., 2025.....	53
Figura 29. Acumuladas de coeficientes de correlación para la comparación del periodo peri-ictal, entre diferentes tipos de epilepsia. Tomada de Carrillo y cols., 2025.....	54
Figura 30. Correlaciones cruzadas obtenida a partir de registros de MEG del sujeto 25. Tomada de Carrillo y cols., 2025.....	55
Figura 31. Evolución temporal de los mayores valores propios relativos para los diferentes grupos de epilepsia. Tomada de Carrillo y cols., 2025.....	56

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, con una prevalencia 1 caso por cada 200 personas (West y cols., 2019). La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) la define con los siguientes criterios (Fisher y cols., 2014):

1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación.
2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60%) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia.

Las manifestaciones de una crisis epiléptica dependen de aspectos variados como la etiología, zona de inicio, existencia de comorbilidades, etc. La ILAE tiene guías que orientan al clínico en la clasificación de las crisis, categorizándolas respecto al inicio (focal, generalizado o desconocido), a la pérdida o conservación del estado de conciencia, o a la presencia o ausencia de componente motor (Fisher y cols., 2017).

Hay una intensa investigación en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que dan origen a las crisis, un tema altamente complejo debido a que la epilepsia tiene muchas etiologías. De manera resumida, se deben a un desequilibrio entre los mecanismos de excitación e inhibición a diferentes niveles, desde la expresión de genes y señalización celular hasta los circuitos neuronales (Stafstrom y Carmant, 2015). Lo que se expresa como actividad anómala de poblaciones neuronales y potenciales de campo locales, con propagación a redes vecinas y distantes a través de conexiones anatómicas.

El tratamiento farmacológico está enfocado en desaparecer las crisis epilépticas o por lo menos hacer que se reduzcan a un nivel aceptable que le permitan al paciente tener una calidad de vida adecuada. La elección del medicamento depende del tipo de crisis, presencia de algún otro síndrome epiléptico, otros medicamentos que esté tomando, comorbilidades, estilo de vida y preferencias del paciente (Liu y cols., 2017).

Sin embargo entre 17 y 33% de los pacientes desarrollarán epilepsia refractaria (Ruiz-García y cols., 2019), que la ILAE define como la falla sostenida o ausencia de libertad de crisis epilépticas a pesar de intentos con al menos dos fármacos antiepilépticos de primera línea, bien tolerados y con posología apropiada, ya sea en monoterapia o en combinación (Kwan y cols., 2010); y habiendo descartado intolerancia o mal apego al tratamiento.

En estos pacientes puede ser beneficioso realizar cirugía de epilepsia, consistente en retirar quirúrgicamente la zona cerebral que se sospecha es la que origina las crisis. La literatura se refiere a la zona epileptógena como el área o las áreas corticales que debe ser removida para liberar al paciente de las crisis (Jayakar y cols., 2018). No es una zona que exista como tal, sino el cruce de los resultados de la exploración física y estudios paraclínicos. Antes de la cirugía se intenta delimitar la zona lo mejor posible a través de métodos no invasivos (fase I) como electroencefalograma (EEG), monitoreo video-EEG (VEM por sus siglas en inglés), resonancia magnética estructural y funcional, evaluación neuropsicológica, entre otras; sin olvidar una meticulosa historia clínica. Si no hay éxito se pasa a la fase II, en la cual mediante cirugía (que no es la misma que se comentó anteriormente) se colocan electrodos en la superficie de la corteza cerebral que recaban la actividad eléctrica de millones de neuronas, o también se pueden implantar electrodos profundos en regiones cercanas y lejanas a la zona epileptogénica (Ruiz-García y cols., 2019; Velasco-Monroy y cols., 2019).

La neurofisiología clínica reúne los métodos y técnicas para registrar, presentar y analizar señales neurofisiológicas con el objetivo de diagnosticar desórdenes sensoriales, motores, autonómicos y del sistema nervioso central (Tatum, 2019). Una forma sencilla de conceptualizar las técnicas de neurofisiología es como “niveles de acercamiento”, cada uno de los cuales tiene su unidad de estudio (célula, arreglo de células, área de la corteza cerebral) y emplea sus propios dispositivos para adquirir datos (electrodos intracelulares o campo, electrodos de cuero cabelludo, etc).

El nivel más “bajo” correspondería al registro de una sola célula mediante electrodos que se insertan en la membrana y/o el medio extracelular. Estos montajes se emplean en estudios *in vivo* o *in vitro* con animales. Un nivel más “alto” sería la captación de potenciales de campo generados por varios millones de neuronas trabajando a la vez, por electrodos colocados en el medio extracelular. También se da en estudios con animales, o bien en humanos mediante la introducción quirúrgica del electrodo (Buzsáki y cols. 2012).

El siguiente nivel de acercamiento consiste en colocar una banda con varios electrodos acomodados en línea, o bien una malla cuyo arreglo de electrodos forma un cuadrilátero, sobre la superficie de la corteza cerebral; de manera que los electrodos quedan separados por algunos micrómetros y al trabajar en conjunto se obtiene la actividad eléctrica de una zona cerebral delimitada. La inserción de estos dispositivos se hace a través de cirugía a pacientes con epilepsia refractaria, quienes están en la fase invasiva de un protocolo para encontrar la zona epileptogénica y definir si puede ser retirada en un procedimiento quirúrgico posterior (Osterhaege y Lehnertz, 2007).

El último nivel de acercamiento corresponde al electroencefalograma. En esta ocasión los electrodos se colocan en diferentes puntos estandarizados sobre el cuero cabelludo (Seek y cols. 2017). La actividad que registran proviene de varias decenas de miles de neuronas a la vez, en un área relativamente extensa de la

corteza cerebral. A pesar de que lo anterior se percibe como una desventaja en relación a los métodos anteriores que hemos comentado, en la práctica es la técnica más utilizada y en la que existe más experiencia respecto a su manejo e interpretación, pues no es invasivo, es relativamente barato, accesible y rápido de preparar.

La idea extendida entre investigadores y clínicos es que la epilepsia representa un estado en donde los circuitos cerebrales están hipersincronizados (Jiruska y cols., 2013; Kramer y cols., 2012), sin embargo la evidencia actual indica que no es completamente cierto. Cuando se divide una crisis epiléptica en periodos (pre-ictal (antes de la crisis), ictal (durante la crisis) y pos-ictal (después de la crisis)) surgen diferencias sutiles. En este trabajo utilizamos “sincronización” para referirnos a dos eventos: 1) la activación o desactivación simultánea de diferentes grupos neuronales distantes y 2) el uso de diferentes tipos de técnicas de análisis de datos, como los comentados a continuación, para buscar similitudes en sus patrones.

En el periodo pre-ictal, mientras que Bartolomei y cols. (2004) encontraron una disminución de la sincronización en hipocampo y amígdala. Wendling y cols. (2004) reportaron su ausencia justo antes de la crisis, otros estudios sugirieron lo contrario. Guye y cols. (2006) hallaron mayor sincronización al inicio. Ponten y cols. (2007) notaron un aumento significativo de sincronización en la banda δ . Durante el periodo ictal, la tendencia parece ser un aumento general de la sincronización, con Schindler y cols. (2010); y Ponten y cols. (2004) reportando que ésta se eleva en múltiples bandas de frecuencia (δ , α y β). No obstante, los hallazgos son más complejos, ya que Schindler y cols. (2007) identificaron que la sincronización puede mantenerse o disminuir al inicio de la crisis para luego aumentar en la segunda mitad; mientras que Müller y cols. (2011) observaron que la banda de hasta 12.5 Hz disminuye y en bandas más rápidas de 12.5 Hz aumenta. Finalmente, en el periodo pos-ictal, la sincronización parece seguir aumentando, según lo reportado por Guye y cols. (2006) y Schindler y cols. (2007); aunque Müller y cols. (2011) también notaron que la banda de 12.5 Hz disminuye su sincronización después de la crisis, en contraste con un aumento en bandas más rápidas (tabla 1).

En el contexto de una investigación con orientación clínica como la que se propone es este trabajo, el análisis de las señales de electrofisiología (de electrodos intra o extracraneales) debe hacerse en dos niveles: cualitativo y cuantitativo; cada uno por un especialista diferente.

	Justo antes de la crisis	Inicio de la crisis	Durante la crisis	Fin de la crisis	Justo después de la crisis
Aumento de sincronización	Ponten y cols., 2007. Schindler y cols., 2010.	Guye y cols. 2006.	Ponten y cols., 2004. Ferri y cols., 2004. Schindler y cols., 2007 , segunda mitad de la crisis. Müller y cols., 2011, bandas rápidas.	Guye y cols., 2006. Schindler y cols., 2007.	Schindler y cols., 2010.
Disminución de sincronización	Wendling y cols., 2004.	Bartolomei y cols., 2004.	Schindler y cols.,2007 primera mitad de la crisis	Ferri y cols., 2004. Müller y cols., 2011 banda de frecuencia de 0.5 a 12.5 Hz)	Müller y cols., 2011 banda de frecuencia de 0.5 a 12.5 Hz)

Tabla 1. Reportes de sincronización de acuerdo a los hallazgos de diferentes autores.

El análisis cualitativo involucra un médico o equipo de médicos expertos (neurólogos, fisiólogos, epileptólogos o con alguna especialidad afín) (Tatum y cols., 2009). Revisan visualmente el registro en distintas condiciones de adquisición como sueño, vigilia y con métodos de activación (hiperventilación, estimulación con luz, entre otras). Buscan grafoelementos (patrones) como las puntas o los complejos punta-onda (Ortiz Giraldo y cols., 2017). En caso de que se encuentre actividad epileptiforme proceden a describirla: cuándo inicia; cuál o cuáles electrodos son los primeros en mostrar alteraciones; hacia cuál o cuáles electrodos se propagan las alteraciones; cuántos electrodos y de qué hemisferio se involucran durante el punto álgido; cuánto tiempo dura la actividad, etc. En caso de que la actividad epileptiforme constituya una crisis epiléptica entonces la clasificarán.

En el análisis cuantitativo se trata de aplicar métodos matemáticos a las señales para encontrar patrones. Se puede analizar la señal cruda o aplicar filtro pasa-bandas para descomponer la señal en diferentes rangos de frecuencia.

El interés central de esta tesis es caracterizar cualitativa y cuantitativamente la conectividad funcional cerebral, entendida en términos de correlaciones temporales entre señales fisiológicas registradas (derivaciones EEG), las cuales reflejan en cierto grado la conectividad funcional subyacente. Analizar la conectividad funcional mediante EEG conlleva retos considerables: el cerebro humano es un sistema altamente complejo con múltiples fuentes de ruido, con una dinámica no estacionaria. A menudo se desconoce la dinámica subyacente exacta de los datos EEG experimentales, por lo que es difícil decidir *a priori* qué herramienta cuantitativa es la más adecuada para su análisis. Es fundamental aplicar enfoques de análisis de series de tiempo versátiles que permitan extraer información confiable de un sistema tan poco conocido. Estos

análisis pueden abordarse desde distintas perspectivas: univariante (propiedades de una sola señal), bivariante (relaciones entre pares de señales) y multivariante (múltiples señales simultáneamente) (Jalili y cols., 2014; Cohen, 2014).

Diversos autores han sugerido metodologías iniciales para estudiar la conectividad funcional cerebral. En particular, Ansari-Asl y cols. (2006) recomiendan el coeficiente de correlación lineal como primer acercamiento para construir redes de conectividad funcional cerebral. Kreuz y cols. (2007) proponen utilizar varias técnicas al mismo tiempo, que permitan comparar los resultados. El análisis de componentes principales (PCA, por sus siglas en inglés) es útil para evaluar correlaciones cruzadas en varias series de datos, su método es comentado más adelante. Basándonos en estas recomendaciones, en este trabajo utilizamos correlación y PCA.

Con el objetivo de materializar una publicación como parte de este programa de doctorado, hicimos un flujo de trabajo muy similar al de esta tesis. Utilizando casi la misma muestra de pacientes y crisis, y métodos de análisis de datos muy similares (Carrillo y cols., 2025). El trabajo íntegro puede ser consultado en línea, en esta tesis mencionaremos los aspectos más importantes de la metodología y resultados, aportaremos una discusión diferente con ideas nuevas.

CAPÍTULO 2

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La actividad eléctrica cerebral, en sus diferentes niveles (potenciales locales de campo, electroencefalograma), permite identificar regiones que realizan actividad al mismo tiempo. Actualmente la literatura está enfocada en la sincronización entre bandas de frecuencia clásicas (δ (δ), ϑ (Θ), α (α), β (β)), por lo que la propuesta de este trabajo es explorar la sincronización entre bandas, además dentro de cada banda, a través de la “supermatriz”.

La "supermatriz" de correlaciones entre intra e interbandas de frecuencia en diferentes periodos de la crisis (pre-ictal, ictal y pos-ictal) utilizando datos de pacientes reales, se presenta como una metodología robusta y novedosa. A través de correlaciones por pares construimos una matriz de $n \times n$, donde n es el número de canales de EEG. La matriz contiene los valores de correlación intrabanda (todos los canales de una misma banda de frecuencia) e interbanda (todos los canales en diferentes bandas de frecuencia).

Justificación

El análisis cuantitativo de las señales de EEG ha permitido hacer hallazgos que no son posibles con el análisis cualitativo. Junto con el análisis que hacen visualmente ingenieros, médicos y demás profesionistas, el análisis cuantitativo resulta un buen instrumento para comprender la dinámica cerebral.

Los resultados de la sincronización de las señales cerebrales durante las crisis epilépticas varían considerablemente entre los autores. Esta heterogeneidad se ha atribuido a factores como la patología, la especie, el nivel de acercamiento al tejido cerebral y la metodología empleada. Consideramos que estas diferencias también pueden ser parcialmente explicadas por la dinámica de la sincronización entre bandas de frecuencia distintas, un aspecto que no ha sido explorado en profundidad.

La vasta experiencia de este laboratorio en el desarrollo y aplicación de este tipo de cálculos, sumada a la disponibilidad de un conjunto de datos del Instituto Neurológico de Colombia (INDEC), hace que esta investigación sea viable y prometedora.

Objetivo general

Caracterizar cuantitativamente la evolución temporal de la red funcional durante la transición peri-ictal, en registros electroencefalográficos intra y extracraneales de pacientes de epilepsia focal de lóbulo temporal.

Preguntas de investigación

1. ¿Qué cambios en la conectividad funcional intra- e interbanda se asocian con el inicio y la terminación de las crisis focales?
2. ¿En qué medida difieren las matrices de conectividad funcional (intrabanda e interbanda) entre los segmentos preictal, ictal y posictal?
3. ¿La evolución temporal de la red funcional de registros electroencefalográficos de pacientes de epilepsia focal de lóbulo temporal, es diferente al comparar la condición pre-ictal, ictal y pos-ictal?
4. ¿Qué patrones se encuentran en la correlación lineal en pacientes con epilepsia focal, en intra e inter banda?

Hipótesis

La evolución temporal de la red funcional de registros electroencefalográficos intra y extracraneales, de pacientes de epilepsia focal de lóbulo temporal, será diferente al comparar la condición pre-ictal, ictal y pos-ictal, entre electrodos de diferentes bandas de frecuencia (interbanda) y entre electrodos de la misma banda (intrabanda).

Las técnicas aplicadas en este trabajo permitirán comprender mejor la sincronización cerebral en pacientes con epilepsia.

CAPÍTULO 3

MARCO TEÓRICO

Sincronización

Las neuronas cerebrales se excitan o inhiben al mismo tiempo, en grupos cuya cantidad puede variar en órdenes de magnitud, para llevar a cabo una actividad cerebral, en zonas no necesariamente son contiguas; este fenómeno se conoce como sincronización (Friston y cols., 1993b). Uno de los retos actuales de la neurociencia es encontrar la forma de saber cuándo dos áreas cerebrales están sincronizándose.

No siempre es evidente el aumento de actividad sincrónica de dos o más áreas cuando se realiza alguna actividad cerebral (cognitiva, motora, sensitiva, etc.). Debido a que una puede haber tenido su aumento o disminución de actividad antes o después de la otra, o ser de mayor amplitud, o más breve; también puede ser debido al ruido en la señal, entre otras razones. Hay que mencionar también que la sincronización no necesariamente es en el mismo sentido, pues puede ser que mientras una área cerebral aumente su actividad otra la disminuya, (Jiruska y cols., 2013).

Análisis estadístico

El análisis cuantitativo de señales electroencefalográficas (EEG) puede desarrollarse en diferentes niveles de estudio. En el univariable se examinan las propiedades de una serie temporal (espectro de potencia, distribución de amplitudes, autocorrelación). El análisis bivariable analiza relaciones entre pares de señales mediante correlación de Pearson, coherencia, sincronización de fase. El análisis multivariable incluye de manera simultánea múltiples señales utilizando análisis de componentes principales, descomposición espectral de matrices de correlación, redes funcionales.

En la presente investigación empleamos la correlación de Pearson con retardo cero por su carácter lineal y computacionalmente eficiente, lo que facilita el análisis sistemático de la evolución de las relaciones intra e interbanda durante la transición peri-ictal. Es importante señalar que la correlación de Pearson no es equivalente a otras métricas de relación, la coherencia, información mutua, sincronización de fase o acoplamiento fase-amplitud, debido a que cada una de ellas describe dimensiones distintas de la interacción entre señales.

Coefficiente de correlación de Pearson

El coeficiente de correlación de Pearson es una manera de expresar numéricamente la relación entre dos variables; no implica causalidad, solamente indica qué tan relacionadas están. Su valor puede ir de -1 a 1.

Un valor de -1 indica correlación negativa: si la variable A aumenta la B disminuye, y viceversa. Un valor de 1 indica correlación positiva: si la variable A aumenta la B también. Un valor de 0 indica una falta completa de correlación (Kirk, 2008).

La fórmula de la correlación de Pearson es:

(1)

$$r = \frac{\frac{\sum (X_i - X_\mu)(Y_i - Y_\mu)}{n}}{\sqrt{\left[\frac{\sum (X_i - X_\mu)^2}{n} \right] \left[\frac{\sum (Y_i - Y_\mu)^2}{n} \right]}}$$

donde X_i es un valor en la variable A, X_μ es el promedio de los valores de la variable A. Y_i es un valor en la variable B, Y_μ es el promedio de los valores de la variable B, y Σ es la suma de todos los valores.

Otra forma de expresar la ecuación de la correlación lineal es la siguiente:

(2)

$$C_{ij}(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} X_i X_j(t+\tau) dt$$

donde C es la matriz resultante, ij son elementos de la matriz; X_i y X_j son series de tiempo y τ es el factor de desfase de una serie de tiempo en relación a la otra.

Mientras que la señales neuronales son eventos continuos, la señal registrada por el EEG es discreta en sus valores, debido a la tasa de muestreo. Por lo tanto, utilizamos esta otra operación para calcular la correlación:

(3)

$$C_{ij}(\tau) = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T X_i(t) X_j(t+\tau)$$

En esta tesis consideramos el retraso = 0. En términos prácticos no usamos retraso.

Análisis de componentes principales

Dado que la matriz C es real y simétrica, tiene valores propios λ y vectores $\vec{v}_i$ tal que:

(4)

$$\vec{C} v_i = \lambda_i \vec{v}_i$$

donde el valor propio λ_i debe ordenarse ascendentemente tal que $\lambda_1 < \lambda_2 \dots \lambda_n$. La distribución de valores propios está directamente relacionada con la estructura de correlación de un conjunto de datos (Müller y cols., 2005, 2006; Schindler y cols., 2007). si los valores están fuertemente correlacionados, los valores propios se distribuirán en un valor predominante. Si los valores de correlación son aleatorios, los valores propios tendrán una distribución uniforme. Dado que la traza de la matriz es invariante a la transformada ortogonal, se mantiene que:

(5)

$$\text{Tr}(C) = \sum_i C_i = \sum_i \lambda_i = n$$

Por lo tanto, si uno de los valores propios se altera, su cambio debe ser compensado por otros, para que la condición se mantenga.

Cuando las series de tiempo tienen correlación positiva los valores propios se distribuyen aleatoriamente, siguiendo la distribución de Mashenko-Pastur (Laloux y cols. 1999b; Laloux y cols. 1999; Plerou y cols. 2002b). Se puede tomar solamente primer valor propio y observar su evolución temporal, lo cual da una idea del comportamiento del resto del sistema.

Patrón estacionario

Müller y cols. (2014) recolectaron datos de EEG de 9 pacientes en el departamento de neurología de hospital de la Universidad de Bern. Utilizaron un sistema 10-20 de electrodos. Filtraron las señales en banda δ (0.5 a 3.5 Hz), θ (3.5 a 7.5 Hz), α (7.5 a 12.5 Hz) y β (12.5 a 25 Hz). Hicieron ventanas con 500 ó 600 puntos de datos (dependiendo de la velocidad de adquisición) y aplicaron correlaciones cruzadas en cada ventana. Agruparon las ventanas en tres: 2 minutos antes del inicio de la crisis; la crisis como tal; y desde el fin de la crisis hasta 2 minutos después.

Encontraron gran similitud en los patrones de correlación entre las etapas antes, durante y después de la crisis. Las señales del mismo hemisferio están correlacionadas positivamente. Por lo general, electrodos

similares en ambos hemisferios mostraron correlación negativa. F3, C3, P3, F4, C4 y P4 tienen correlación positiva con Fz, Cz y Pz. F7, T3, T5, F8, T4 y T6 tienen correlación negativa.

Olguín y cols. (2018) recabaron 72 registros de EEG provenientes de sujetos sanos y pacientes con epilepsia, en sueño y vigilia. Los registros de sueño se dividieron en ventanas de 3 segundos. Los de pacientes epilépticos y personas sanas en vigilia, en ventanas de 1 segundo. Hicieron correlaciones múltiples. Se observó correlación positiva entre electrodos del mismo hemisferio, y negativa entre pared diagonales contralaterales. También encontraron que las matrices promedio de cada etapa del sueño están correlacionadas entre sí con un valor mayor de 0.9.

Resultados similares han sido reportados por Arzate-Mena y cols. (2022); Apablaza-Yvenes y cols. (2023); entre otros. Debido a que la correlación indica la similitud entre dos canales, puede inferirse que también indica la sincronización en la dinámica de las áreas cerebrales que producen dichas señales.

CAPÍTULO 4

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de pacientes

Recolectamos retrospectivamente datos de videoelectromonitoreo (VEM) y su reporte clínico, de 68 crisis provenientes de 23 pacientes. Los pacientes estuvieron en protocolo de cirugía de epilepsia en el Instituto Neurológico de Colombia (INDEC), en Medellín, Colombia. Los pacientes y episodios incluidos en el análisis fueron cambiando a lo largo del proyecto, por lo tanto no todas las imágenes y tablas coinciden. La tabla 2 muestra el número de pacientes, crisis y canales analizados como consecuencia de los cambios en los criterios.

El reporte de cada paciente contiene los antecedentes clínicos más relevantes, así como exploración física, evaluación neuropsicológica, resonancia magnética, etc. Durante el desarrollo del VEM los técnicos anotaron para cada paciente los procedimientos de activación cerebral como hiperventilación, foto estimulación, privación de sueño, suspensión del medicamento y el momento de la crisis (día y hora de inicio); estado de sueño-vigilia; conductas presentadas (movimientos anormales, risa, alteraciones del lenguaje, pérdida o conservación del estado de alerta); entre otros aspectos. Posteriormente los médicos neurofisiólogos del INDEC hicieron un análisis más profundo de la actividad registrada con nuevas anotaciones como: electrodo en donde inicia la crisis; electrodo(s) hacia el(los) cual(es) se propaga; fase del sueño (si aplicaba); morfología de la señal; frecuencia dominante; etc.

Después, para cada crisis revisamos las observaciones que los neurofisiólogos hicieron respecto a sus características, manifestaciones, localización, propagación, etc., y con la ayuda del neurofisiólogo les asignamos la descripción que mejor se le adaptara basándonos en clasificación operacional de tipos de crisis de la Liga Internacional contra la Epilepsia (Fisher 2017a, 2017b). Este paso no distorsiona el diagnóstico que hayan hecho los neurofisiólogos, sino que los operacionaliza y facilita su manejo en el análisis de datos.

En este tipo de proyectos los registros con los que se trabaja depende exclusivamente del material que la condición clínica de los pacientes y el abordaje terapéutico determinan. No es posible insertar una malla de electrodos intracraneal si no está incluida en el abordaje. Debido a que al 100% de los pacientes de nuestra muestra solo se les realizó EEG y no ameritaron la utilización de ningún dispositivo invasivo, en nuestro proyecto no tuvimos registros intracraneales, y solo trabajamos con extracraneales.

Semestre	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Cantidad de pacientes	Cantidad de crisis	Cantidad de canales
3	- Lóbulo temporal en zona de inicio ictal - Crisis de inicio en sueño		19	33	21
4	- Duración de crisis ≥ 40 s - Crisis de inicio en sueño	- Zona de inicio ictal o fase de sueño/vigilia indeterminada	9	21	21
5	- Duración de crisis ≥ 40 s - Crisis de inicio en sueño	- Zona de inicio ictal o fase de sueño/vigilia indeterminada - Datos repetidos	9	20	17
6	- Duración de crisis ≥ 40 s - Crisis de inicio en sueño	- Zona de inicio ictal o fase de sueño/vigilia indeterminada - Datos repetidos	9	20	17
7	- Duración de crisis ≥ 40 s - Crisis de inicio en sueño - Se agregaron 21 crisis de los mismos 9 pacientes	- Zona de inicio ictal o fase de sueño/vigilia indeterminada - Datos repetidos	9	41	19
8	Los mismos que en el semestre anterior	Los mismos que en el semestre anterior	9	41	17

Tabla 2. Criterios de selección aplicados a lo largo de este proyecto. No se incluyen los semestres en los que no hubo cambios en los criterios. Incluimos el número de pacientes, crisis y canales analizados como consecuencia de los cambios en los criterios.

Demografía de los pacientes

Tenemos una muestra de 23 pacientes, 13 hombres, de 21 a 68 años de edad (media= 39, DE= 12). El grueso de nuestra muestra tiene entre 20 y 49 años. 3 personas tienen de 50 a 69 años. El tiempo de evolución de la enfermedad va de 7 a 50 años (media= 45, DE= 14). En 1 persona el inicio de la crisis se identificó como frontal, y en el resto temporal o en el cuadrante posterior.

Recolectamos 61 crisis epilépticas de entre los 23 pacientes. Con una duración de 40 a 617 segundos (media= 98, DE= 81). Un poco más de la mitad comenzaron cuando el paciente estaba durmiendo, 30 (44%) en fase N1 y 6 (9%) en N2. 16 crisis (24%) tuvieron progresión a bilateral y 17 (25%) cursaron con pérdida de la conciencia. Lo cual indica un involucramiento de redes generalizadas del cerebro.

Desafortunadamente en una buena cantidad de nuestros pacientes no encontramos datos en su expediente clínico, por lo que no fue posible incluirlos en el análisis estadístico. Sin embargo, sus registros de electroencefalogramas sí están completos y pudieron ser analizados exactamente de la misma manera que el resto.

Utilizamos R (R Core Team, 2017) y RStudio (RStudio Team, 2020) para hacer esta parte del análisis (tablas 3 a 5).

Variable	Mínimo	Máximo	Media	DE	Mediana
Edad (Años)	21	68	39.13	11.67	35
Evolución (Años)	7	50	24.7	14.13	22.5
Duración de episodios (s)	40	617	97.61	81.4	87.7

Tabla 3: Características cuantitativas de los pacientes y crisis.

Variable	Nivel	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Hombre	13	56.52
	Sin datos	10	43.48
Grupo de edad (años)	30 a 39	8	34.78
	40 a 49	4	17.39
	20 a 29	3	13.04
	50 a 59	2	8.70
	60 a 69	1	4.35
	Sin datos	5	21.74
Esclerosis hipocampal	Izquierda	5	21.74
	Derecha	4	17.39
	No	4	17.39
	Bilateral	3	13.04
	Sin datos	7	30.43
Zona de inicio ictal	Temporal derecha	3	13.04
	Temporal bilateral	2	8.70
	Temporal izquierda	2	8.70
	Cuadrante posterior derecho	1	4.35
	Cuadrante posterior izquierdo	1	4.35
	Frontal izquierda, temporal izquierda	1	4.35
	Temporal izquierda	1	4.35
	Sin datos	12	52.17

Tabla 4: Características cualitativas de los pacientes y crisis.

Variable	Nivel	Frecuencia	Porcentaje
Etapa de sueño al inicio de la crisis	N2	30	44.12
	Vigilia	26	38.24
	N1	6	8.82
	Sin datos	6	8.82
Progresión a bilateral (ILAE)	No	20	29.41
	Sí	16	23.53
	Sin datos	32	47.06
Pérdida de conciencia (ILAE)	No	19	27.94
	Sí	17	25.00
	Sin datos	32	47.06

Tabla 5: Características cualitativas de las crisis.

Adquisición de datos

Adquirimos EEG de 23 pacientes con epilepsia focal en el INDEC. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Neurológico de Investigación Clínica de Colombia. El protocolo de VEM consistió en registrar el EEG por 5 días continuos. De esta manera se obtuvo información en vigilia y sueño. Se les aplicaron maniobras de activación, como fotoestimulación, hiperventilación y retiro del medicamento. Para el retiro del medicamento, se dejó de proporcionar 25% del medicamento cada día, hasta suspenderlo completamente al cuarto, y retomarlo el quinto.

Se utilizaron electrodos para cuero cabelludo en un montaje 10-20, con referencia al lóbulo izquierdo (electrodo A1), en un sistema Easy III de Cadwell Inc., Washington, EE. UU. También se adquirió la señal de electrocardiograma. La frecuencia de muestreo es de 250 Hz e impedancia de hasta 10 kΩ. Se aplicó un filtro *notch* entre 65 y 75 Hz.

Los neurofisiólogos clínicos del INDEC identificaron el inicio y fin de las crisis epilépticas.

Preprocesamiento de los registros de EEG

Antes de comenzar con la realización del análisis, revisamos manualmente los trazos crudos de los electroencefalogramas con Python 3.8 (Van Rossum y Drake, 2009) y Visual Studio Code. Marcamos las ventanas en donde había ruido procedente de parpadeos, movimientos oculares, u otro tipo de artefactos por movimiento, indicando en qué segundo empezaban y terminaban dichas ventanas, es decir, los segmentos con una fuerte contaminación por artefactos musculares se excluyeron del análisis. Se determinó cualitativamente la presencia de ruido en aquellos casos en que la señal de fondo no permitiera distinguir con claridad el grafoelemento (figura 1).

Dado que las señales medidas por los canales Fp1 y Fp2 se contaminan ocasionalmente con artefactos de parpadeo y movimiento, se excluyeron del presente estudio. Además, retiramos las señales de los electrodos T1 y T2 porque la señal puede ser demasiado plana debido a que se encuentra en el límite de la masa encefálica. Por lo tanto, de los 21 electrodos estándar, solo se utilizaron 17 para el análisis.

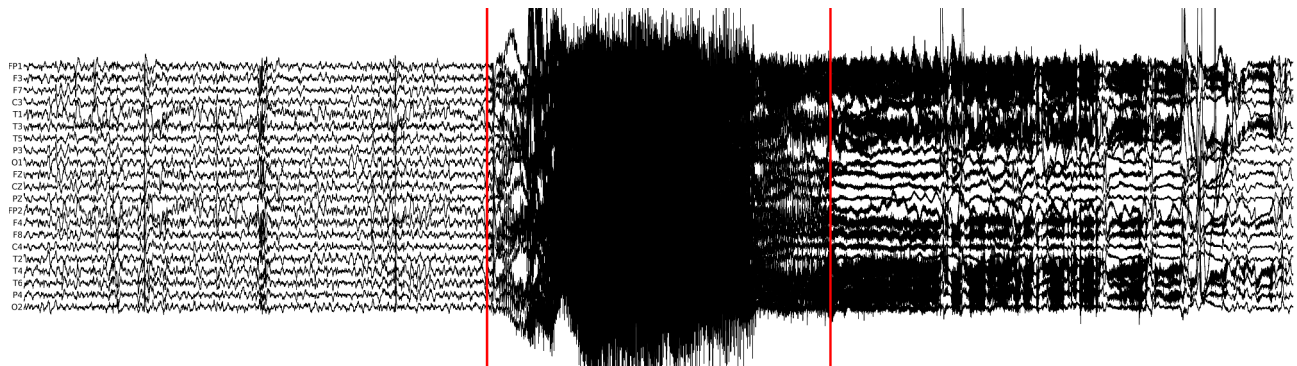


Figura 1. Visualización de la señal del episodio 1 del paciente 9 re-referenciada a la mediana, sin hacer filtrado por bandas. La línea roja de la izquierda muestra el momento de inicio de la crisis y la de la derecha muestra el final. Para lograr una mejor nitidez solo mostramos dos minutos antes y después de la crisis.

Aplicamos un filtro Butterworth de orden 4 para extraer las bandas de frecuencia δ (1 a 3.5 Hz), θ (3.5 a 7 Hz), α (7 a 12 Hz) y β (12 a 25 Hz), que son las bandas típicamente utilizadas en este tipo de trabajos (Wang y Mengoni, 2022). Posteriormente re-referenciamos cada electrodo a la mediana de todos ellos en cada punto del tiempo (figura 2), ya que los hallazgos de Marín-García y cols. (2013) y Ríos-Herrera y cols. (2019) reportaron que la mediana también es una forma de referenciar los electrodos, ya que nos muestra los cambios en los mismos sin perder información.

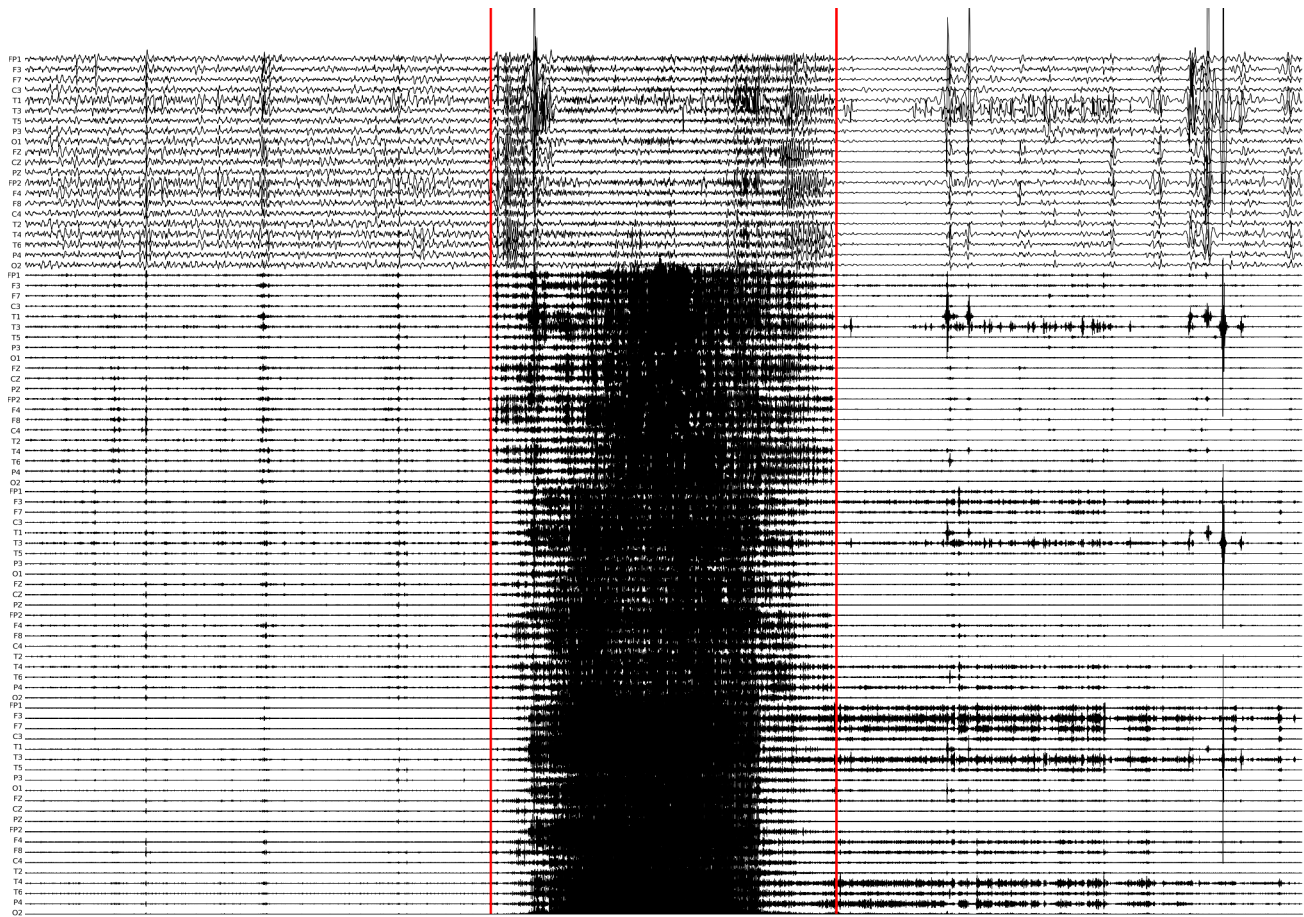


Figura 2. Visualización de la señal del episodio 1 del paciente 9 re-referenciada a la mediana y con filtrado por bandas. Observamos 84 canales; los primeros 21 corresponden a la banda δ (1 a 3.5 Hz), los siguientes 21 a la θ (3.5 a 7 Hz), los siguientes 21 a la α (7 a 12 Hz) y los últimos a la β (12 a 25 Hz). La línea roja de la izquierda muestra el momento de inicio de la crisis y la de la derecha muestra el final. Para lograr una mejor nitidez solo mostramos dos minutos antes y después de la crisis.

Construcción de “supermatriz” de correlaciones

En la figura 3 se observan 16 cuadrantes, Los 4 cuadrantes superiores en sentido horizontal contienen los valores de correlación entre la banda δ y las demás. Los 4 cuadrantes debajo en sentido horizontal tienen las correlaciones entre la banda θ y las demás.

Construimos un arreglo de 68 columnas (17 canales x 4 bandas de frecuencia) para cada segmento Pre (desde 5 min antes del inicio hasta el inicio de la crisis), Trans (duración total de la crisis) y Pos (desde el final de la crisis hasta 5 min después). La duración de cada crisis es variable, por lo que la duración del segmento Trans también lo es. Las primeras 17 columnas corresponden a los 17 canales en la banda δ , de la 18 a 34 en la θ , de la 35 al 51 en la α y de la 52 al 68 en la β . A continuación dividimos las ventanas de tiempo usando dos métodos:

- Método de ventana fija: Hicimos matrices de correlación de Pearson por pares en ventanas de 10 segundos con traslape de 90 %, para cada ventana de 10 segundos, se formaron 16 cuadrantes que corresponden a una matriz de correlación de cada banda de frecuencia (figura 3).

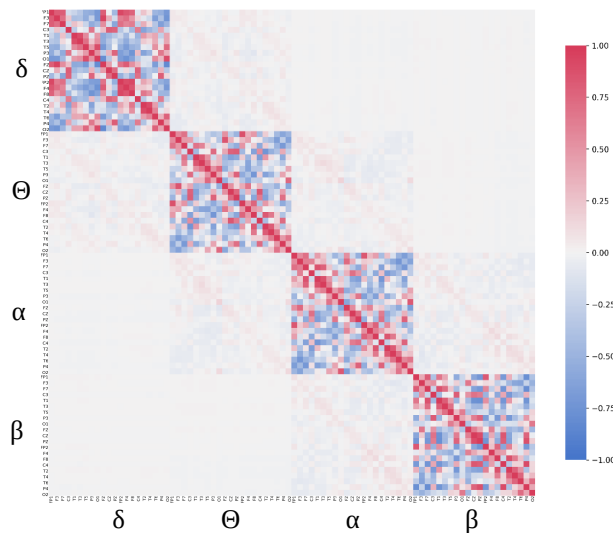


Figura 3. Matrices de correlación múltiple de la primera ventana de 10 s del episodio 2 del paciente LPYIW. En el panel A vemos las correlaciones entre 21 electrodos originales sin filtrar por bandas y en el panel B las correlaciones entre los 84 electrodos en sus diferentes bandas de frecuencia. Los primeros 21 renglones y columnas corresponden a la banda δ (0.5 a 3.5 Hz), los siguientes 21 a la θ (3.5 a 7 Hz), los siguientes 21 a la α (7 a 12 Hz) y los últimos a la β (12 a 25 Hz).

- Método de ventana variable: Deseamos tener para cada ventana de análisis el mismo número de periodos (5) independientemente de la banda de frecuencia. Por tanto, cuando se comparaban pares de electrodos en banda δ y θ , el largo de la ventana era de 5 periodos de la banda δ (10 s). Cuando se comparaban pares en θ y α el largo era de 5 periodos de θ (1.43 s); y así sucesivamente. Los resultados de la correlación cuando δ era la banda más lenta pasaron a ser los primeros 4 cuadrantes en sentido horizontal y vertical (figura 4). Las correlaciones cuando la banda más lenta era θ se guardaron en los siguientes 3 cuadrantes verticales y horizontales, y así sucesivamente. En todas las comparaciones aplicamos un retraso igual a 5 periodos de la banda más rápida de todo el arreglo, es decir la β (0.42 s). Este método fue utilizado durante la primera mitad del proyecto, debido a que queríamos explorar los resultados. Al darnos cuenta de que no hubo una variación sustancial en comparación a los que se obtenían al aplicar el método de ventana fija, optamos por emplear este último. Otra razón para preferir la ventana fija es que así nuestros resultados son comparables con el resto de la literatura.

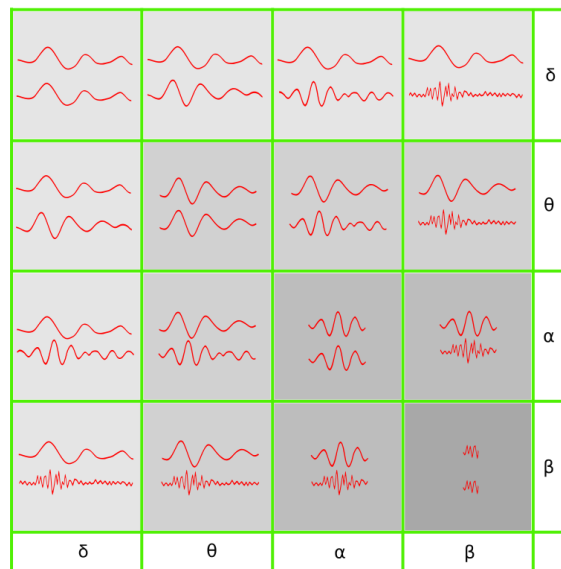


Figura 4. Construcción de la “supermatriz” de correlaciones con ventana variable. Para cada par de electrodos que se estuviera comparando la ventana de tiempo tuvo una longitud igual a 5 periodos de la banda más lenta que se estuviera comparando. En la imagen se observan 16 cuadrantes. Los primeros 4 cuadrantes en sentido horizontal y vertical contienen los valores de correlación cuando la banda más lenta es la δ . Los siguientes 3 cuadrantes en sentido horizontal y vertical tienen las correlaciones cuando la banda más lenta era θ , y así sucesivamente. En todas las comparaciones aplicamos un retraso igual a 5 periodos de la banda más rápida de todo el arreglo, que en este caso es la β .

Estadística sobre los elementos de la supermatriz

Elaboración de las “supermatrices” de diferencia a la media

Hicimos un arreglo de supermatrices en el que el eje x y y son los electrodos y el eje z es el número de ventana. O sea, el arreglo contiene todas las supermatrices ordenadas cronológicamente. Calculamos la media en cada elemento de x y y a lo largo del eje z, con todos los segmentos juntos, obteniendo una supermatriz de medias. Posteriormente calculamos la diferencia a la media de cada supermatriz. Para tal fin tomamos cada supermatriz individual y a cada uno de sus elementos le restamos la media que la supermatriz de medias que corresponde a ese mismo elemento (figura 5).

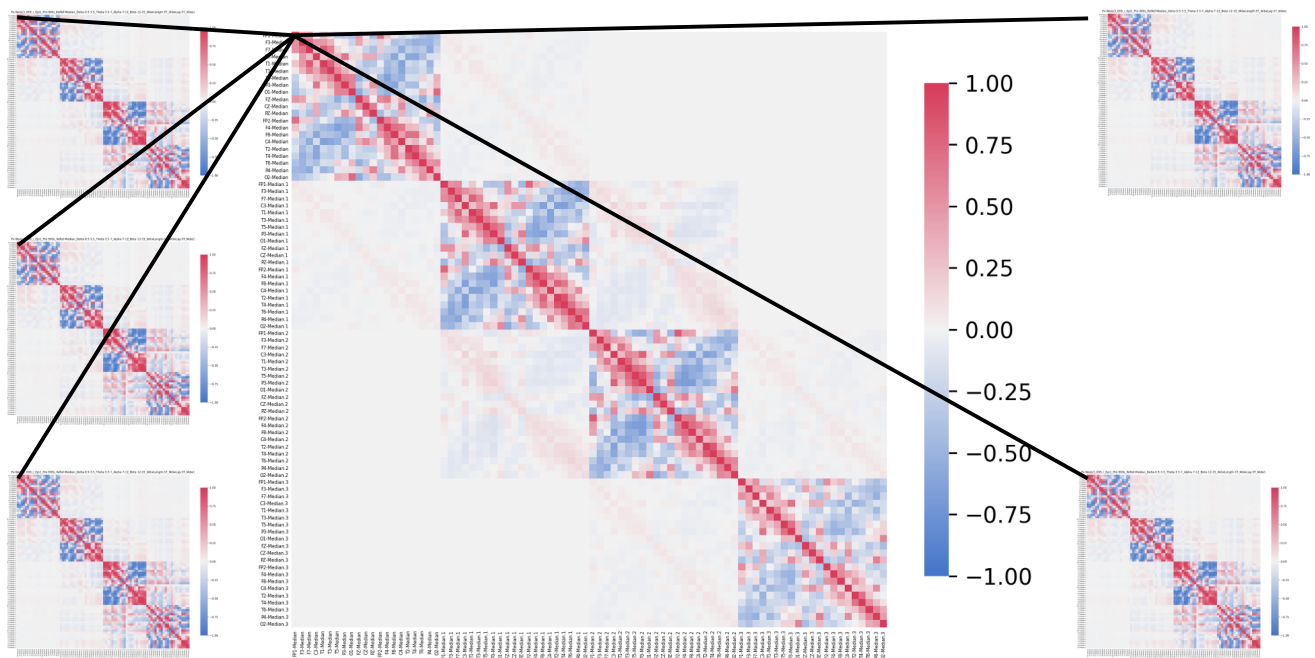


Figura 5. Cálculo de la matriz promedio y de las matrices con desviación al promedio.

Análisis de elementos no diagonales de las supermatrices

Para visualizar todas las supermatrices al mismo tiempo, en función del tiempo, extrajimos los valores de correlación del triángulo inferior de cada banda, sin tomar en cuenta la diagonal (debido a que está formada por números 1), y los colocamos en una sola gráfica.

Primero tomamos la banda δ de la primer supermatriz y extrajimos la primera columna de su triángulo inferior; posteriormente la segunda y la colocamos inmediatamente debajo de la primera; después la tercera columna y la colocamos inmediatamente debajo de la segunda; y así sucesivamente. Una ventana de tiempo quedó reconfigurada como una columna. Repetimos los pasos con la segunda ventana y pusimos la columna

resultante a la derecha de la primera; después la columna resultante de la tercer supermatriz la colocamos a la derecha de la segunda; y así sucesivamente (figura 7). Hicimos lo mismo para las demás bandas de frecuencia.

Calculamos mediana, media, media del valor absoluto, desviación estándar, sesgo y curtosis, de cada columna, es decir, de cada triángulo inferior correspondiente a cada supermatriz. Mostramos los resultados en gráficas de líneas también en función del tiempo.

En cada banda de frecuencia agrupamos la media de cada triángulo inferior de acuerdo con el segmento de crisis al que pertenecen (Pre, Trans, Pos) y aplicamos la prueba de Kruskal-Wallis y post-hoc de Dunn. Utilizamos pruebas no paramétricas porque después de haber aplicado la prueba de Shapiro descubrimos que la mayoría de los conjuntos de datos no seguían una distribución normal. Primero con todas las ventanas de los segmentos Pre y Pos. Después con la misma cantidad de ventanas en todos los segmentos, para lo cual tomamos como referencia al segmento Trans; con el objetivo de tener el mismo tamaño de muestra en todos los segmentos (figura 8).

Análisis de la media de los triángulos inferiores con diferentes anchos de ventana

Al mismo tiempo que hicimos los pasos anteriores, probamos diferentes anchos de ventana. Con 3, 5, 7 y 10 periodos de la banda más lenta. Calculamos para cada segmento la mediana, media, media del valor absoluto, desviación estándar, sesgo y curtosis sobre los elementos de la correlación. La figura 9 muestra los resultados solo con la media. Los renglones muestran las bandas de frecuencia. La primera columna muestra gráficas de línea de la media con los diferentes anchos de ventana. El azul indica 3 periodos de la banda más lenta, el naranja indica 5 periodos, el verde 7 y el rojo 10. En la segunda columna pusimos diagramas de caja y bigote que colapsan todos los datos de todos los segmentos para cada ancho de ventana. La tercera columna nos muestra la varianza de todos los datos de todos los segmentos para cada ancho de ventana.

Análisis de elementos diagonales y no diagonales

Después de obtener el triángulo inferior o diagonal de cada ventana calculamos mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, máximo, media, desviación estándar, sesgo y curtosis.

Hicimos una visualización de diagramas de líneas que muestran en un conjunto las medidas no paramétricas (mínimo, primer cuartil, mediana, tercer cuartil, máximo), en otro las paramétricas (media y desviación estándar) y en otro sesgo y curtosis (figura 10). Agregamos una tabla con asteriscos que indican la significancia estadística al comparar segmentos en cada par de bandas y otra tabla que indica el tamaño del efecto. Para tal comparación hicimos pruebas pareadas de Wilcoxon para muestras dependientes con corrección por *false discovery rate*.

Análisis de media móvil de los pares de electrodos

Una vez extraído el triángulo inferior o diagonal acomodamos los resultados en una matriz bidimensional, con los renglones correspondiendo al par de electrodos y las columnas al número de ventana.

Debido a que sabíamos a qué segmento de crisis correspondía cada dato los separamos en estos mismos tres conjuntos, teniendo así tres matrices con la estructura que acabamos de explicar. Recordemos que el segmento Pre y Pos tenían el número de ventanas correspondiente a 5 minutos y el Trans una cantidad variable. Para cada matriz tomamos un renglón por separado y calculamos la media móvil con un tamaño de ventana variable que cumpliera la condición de que al final quedáramos con 123 ventanas. Terminando con una matriz donde los renglones corresponden al par de electrodos y las columnas a la ventana promediada, para cada segmento de crisis. De esta manera suavizamos los datos y al mismo tiempo igualamos la cantidad de puntos para todos los segmentos, crisis y pacientes, lo cual a su vez permitió hacer el análisis grupal. Decidimos que fueran 123 ventanas porque es la cantidad máxima que evita pérdida de datos en la crisis epiléptica más corta de nuestra muestra, que fue de 54 segundos de duración.

En la figura 11 cada línea corresponde a un renglón, que aparecen coloreadas con gris. Calculamos la media y desviación estándar de todas las líneas y las graficamos con rojo y naranja, respectivamente. Aplicamos la función de distribución de probabilidad para los valores de cada ventana y los agregamos a la visualización en forma de mapa de calor. Agregamos una tabla con asteriscos que indican la significancia estadística al comparar segmentos en cada par de bandas y otra tabla que indica el tamaño del efecto. Para tal comparación hicimos pruebas pareadas de Wilcoxon para muestras dependientes con corrección por *false discovery rate*.

Análisis en *boxplots* de las medias de valores crudos y medias de medias móviles

Hicimos esta visualización para los datos crudos y medias móviles. Recordemos que estas son matrices bidimensionales donde los renglones corresponden al par de electrodos y las columnas al número de ventana, así que la media fue calculada con el valor de cada par de electrodos en una misma ventana. Terminando así con un conjunto de medias de valores crudos o medias de medias móviles (según sea el caso) para cada segmento de crisis y par de bandas.

Graficamos las medias en diagramas de caja y bigote (figuras 12 y 13), con todos los segmentos de crisis y par de bandas de frecuencia juntos en una misma escala de medición. Agregamos una tabla con asteriscos que indican la significancia estadística al comparar segmentos en cada par de bandas y otra tabla que indica el tamaño del efecto. Para tal comparación hicimos pruebas pareadas de Wilcoxon para muestras dependientes con corrección por *false discovery rate*.

Estadística sobre los elementos de valores propios

Esta es una parte del análisis que hicimos en etapas tardías del proyecto, que no fue aplicada a los análisis que describimos previamente.

Con el objetivo de revisar qué parte de las supermatrices (correlaciones entre bandas, intrabandas, entre electrodos o intraelectrodos) aporta más información al resultado general, hicimos las siguientes manipulaciones de los datos en cada supermatriz:

- Caso 1 : Matriz completa, es decir, sin conversión de datos (figura 6A).
- Caso 2: Conservar los valores originales de los bloques diagonales, convirtiendo el resto a cero (figura 6B).
- Caso 3: Conservar los valores originales de los bloques diagonales, elementos diagonales de los bloques diagonales, y elementos diagonales de bloques no diagonales, convirtiendo el resto a cero (figura 6C).
- Caso 4: Conservar los valores originales de los elementos diagonales de los bloques y elementos diagonales de bloques no diagonales, convirtiendo el resto a cero (figura 6D).

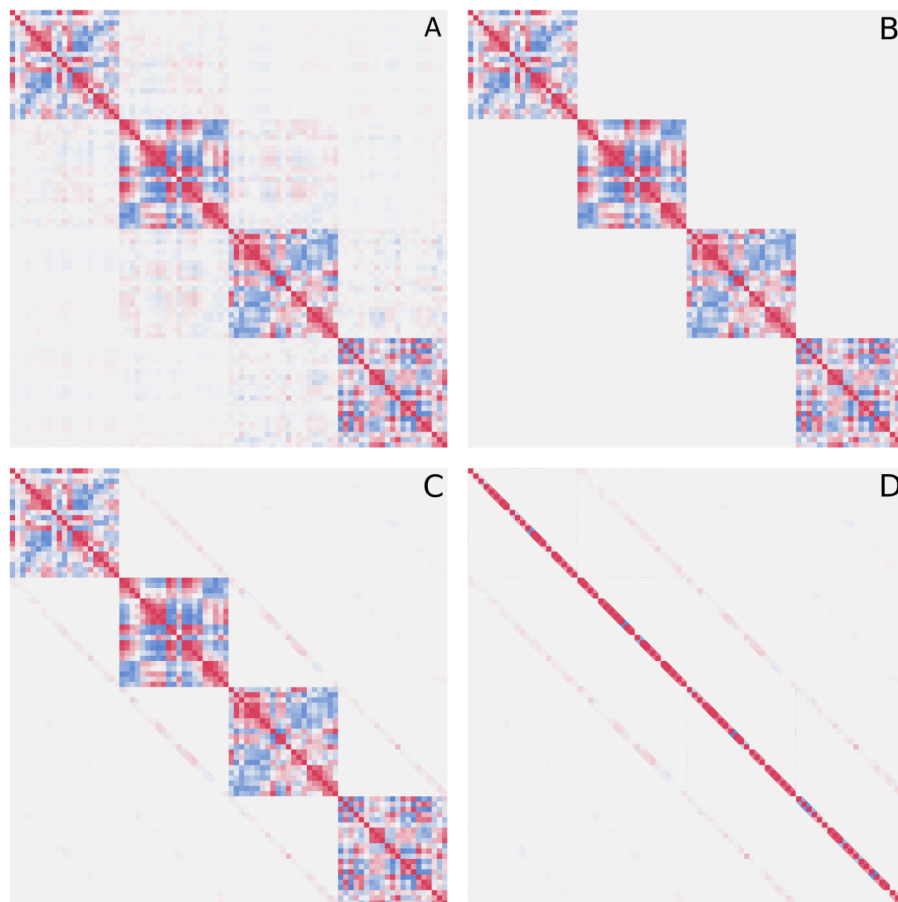


Figura 6. Manipulaciones de los datos de las supermatrices que hicimos para posteriormente calcular sus valores propios. A: Caso 1, matriz completa, es decir, sin conversión de datos. B: Caso 2, conservar los valores originales de los bloques y elementos diagonales de los bloques diagonales, convirtiendo el resto a cero). C: Caso 3, conservar los valores originales de los bloques diagonales, elementos diagonales de los bloques diagonales, y elementos diagonales de bloques no diagonales, convirtiendo el resto a cero. D: Caso 4, conservar los valores originales de los bloques y elementos diagonales de bloques no diagonales, convirtiendo el resto a cero.

Posteriormente calculamos los valores propios, primero de cada par de bandas por separado, obteniendo 19 valores propios para cada uno, y después en la matriz completa, obteniendo 68 valores propios.

Repetimos el mismo procedimiento para cada bloque y supermatriz completa, colocando la lista de vectores propios en una columna de un *data frame*. De manera que al finalizar con todas las ventanas obtuvimos un *data frame* donde las columnas son el número de ventana y los renglones son el número de valor propio.

Más adelante normalizamos los valores propios renglón por renglón; para lo cual restamos el valor de cada valor propio menos la media de todo el renglón a donde pertenece, y dividimos el resultado entre la desviación estándar del mismo renglón, de acuerdo a la siguiente fórmula (figuras 14 a 17):

(1)

$$\lambda_i^{ref} = \frac{\lambda_i(t) - \langle \lambda_i \rangle}{\delta_i}$$

donde λ_i es el conjunto de valores propios, $\langle \lambda_i \rangle$ es la media y δ_i es la desviación estándar.

Las figuras 14 a 17 muestran el procedimiento y resultados de la normalización en el tiempo y visualización de toda la matriz, para el episodio 2 del paciente OSQVR.

Análisis de diferencias entre segmentos en valores propios

Tomamos el primer valor propio, es decir, todo el primer renglón, del *data frame*, segregamos los valores en segmentos y aplicamos pruebas de Wilcoxon corrigiendo por *false discovery rate* (figuras 18 a 21).

Nivel grupo

Análisis de la media móvil de todas las crisis

Tomamos las medias de cada crisis y paciente obtenidas con el cálculo de la media móvil y con esto calculamos la media y desviación estándar grupal. Aplicamos pruebas múltiples de Wilcoxon con corrección por *false discovery rate* (figura 22). Así como pruebas múltiples de Levene corregidas por *false discovery rate*.

Carrillo y cols., 2025

Se obtuvieron registros electroencefalográficos (EEG) de 24 diagnosticados con epilepsia focal; 19 hombres de entre 21 y 57 años de edad. 5 mujeres de entre 34 y 63 años de edad. 20 pacientes fueron diagnosticados con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), 3 con epilepsia del lóbulo frontal (ELF) y 1 con epilepsia del cuadrante posterior (ECP). Los registros EEG fueron realizados en el Instituto Neurológico de Antioquia,

Colombia, siguiendo el protocolo prequirúrgico establecido para cada paciente. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado por escrito; el protocolo contó con la aprobación del Comité de Ética del Instituto Neurológico de Investigación Clínica de Colombia.

Se aplicó un filtro pasa banda entre 0,1 y 70 Hz, además de un filtro Notch a 60 Hz. Posteriormente se descartaron segmentos con artefactos musculares en todos los canales. Asimismo, se eliminaron Fp1 y Fp2. Se aplicó un filtro pasa banda entre 1 y 25 Hz (banda ancha), δ (1 a 3.5 Hz), θ (3.5 a 7.5 Hz), α (7.5 a 12.5 Hz), β_1 (13.5 a 17.5 Hz) y β_2 (17.5 a 25.5 Hz). Usamos una ventana móvil de $T = 2500$ puntos de muestreo, equivalente a 10 s, con 250 puntos de muestreo de traslape. Obtuvimos los siguientes segmentos: Pre: 20 minutos inmediatamente antes del inicio de la crisis; Trans: crisis epiléptica; Pos: 20 después del fin de la crisis. Calculamos la supermatriz de correlaciones y después las matrices promedio de correlación para cada segmento y para el periodo peri-ictal. Calculamos valores propios, extrajimos y graficamos el primero de ellos, siguiendo el mismo procedimiento que en el descrito en esta tesis.

Calculamos matrices de correlación promedio de los registros, de manera independiente para cada segmento y banda de frecuencia; la figura 23 muestra un ejemplo. Medimos el grado de similitud entre las matrices promedio obtenidas para los distintos intervalos y bandas de frecuencia, también mediante correlación de Pearson; la figura 24 resume los resultados. Calculamos la distribución acumulada de probabilidad de las correlaciones de Pearson obtenidas al comparar las matrices promedio de correlación calculadas por separado para cada intervalo temporal y para cada una de las seis bandas de frecuencia, considerando el conjunto de los 39 casos de TLE (figura 25). Calculamos la correlación del promedio del periodo peri-ictal dentro de una misma banda de frecuencia y entre distintas bandas (figura 26). Exploramos las correlaciones entre las matrices de correlación cruzada promediadas de forma independiente para los tres segmentos y los mostramos en forma de gráficas de acumuladas (figura 27). Posteriormente aplicamos el mismo análisis en todo el periodo peri-ictal entre todas las crisis de todos los pacientes (figura 28). Comparamos los coeficientes de correlación entre las matrices promedio de correlación cruzada (figura 29). También hicimos este proceso para comparar las correlaciones provenientes de registros de EEG y MEG (figura 30). El último paso del análisis consistió en normalizar la duración de las crisis siguiendo el procedimiento descrito por Schindler et al. (2007). Aplicamos transformación de matrices, obtuvimos los valores propios, y comparamos éstos últimos con un intervalo Trans de referencia (figura 31).

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

Análisis de elementos no diagonales de las supermatrices

De manera general encontramos diferencias estadísticamente significativas más frecuentemente cuando se toman todas las ventanas de Pre y Pos que cuando se toma la misma cantidad que en Trans (figura 7). También observamos que no hay predominancia entre las bandas de frecuencia donde encontramos las diferencias. En algunos pacientes encontramos diferencias en la banda lentas, en otros en las rápidas, en otros en todas y en otros casi en ninguna. Y por último, vimos que la mayoría de las diferencias estadísticamente significativas son entre el segmento Pre y Pos, y casi no hay significancia entre Pre y Trans o entre Trans y Pos.

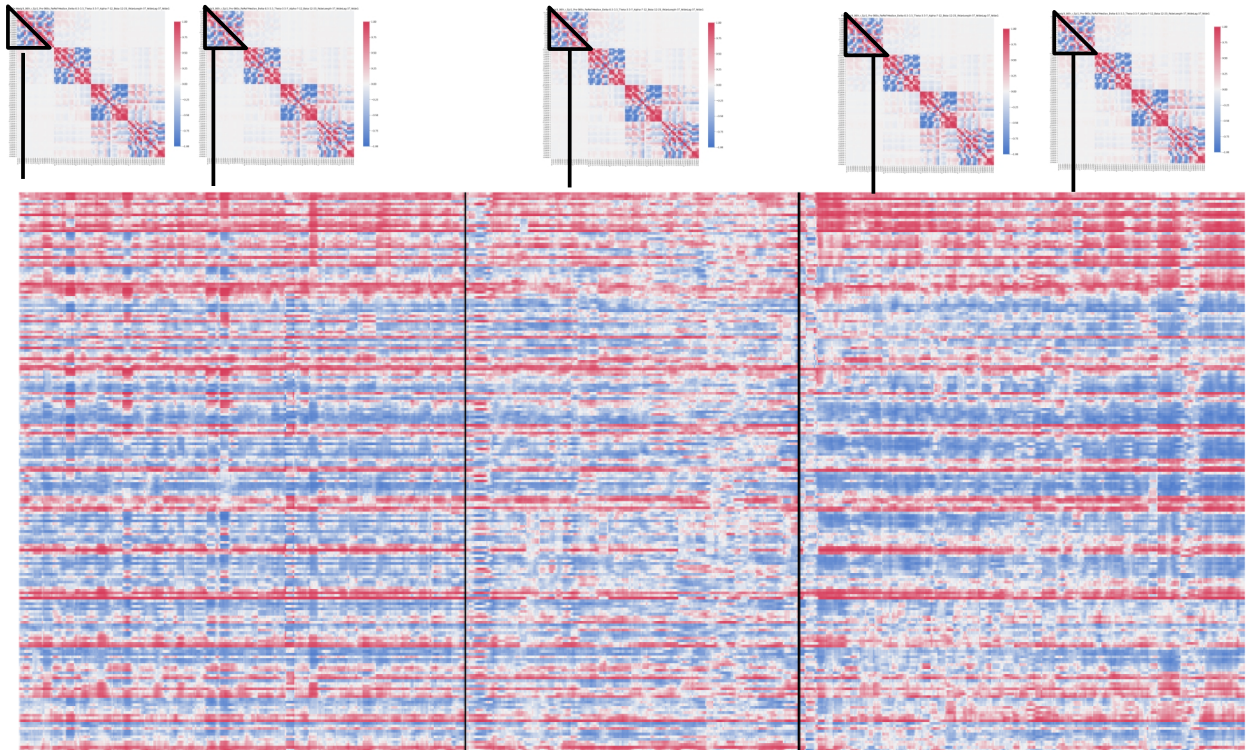


Figura 7. Cada supermatriz corresponde a una ventana de tiempo y contiene matrices con las correlaciones dentro de cada banda de frecuencia. En cada supermatriz extrajimos la matriz de cada banda de frecuencia y reorganizamos los datos del triángulo inferior en una sola columna. La columna de cada triángulo se colocó a la derecha de la anterior. Obteniendo así los valores de correlación de todas las matrices de una determinada banda de frecuencia, en función del tiempo, en una sola imagen.

Análisis de la media de los triángulos inferiores con diferentes anchos de ventana

En la banda δ en el periodo Trans, la línea azul (correspondiente a 3 ciclos de la banda más lenta) muestra una disminución en la media de las correlaciones relativamente profunda que después regresa a los valores iniciales; puede ver levemente también con 5 ciclos, pero ya no es notorio en los demás. En la banda δ , segmento pos-ictal, a los 3 y 5 ciclos tenemos una fluctuación bastante evidente, que desaparece con 7 y 10 ciclos (figura 8).

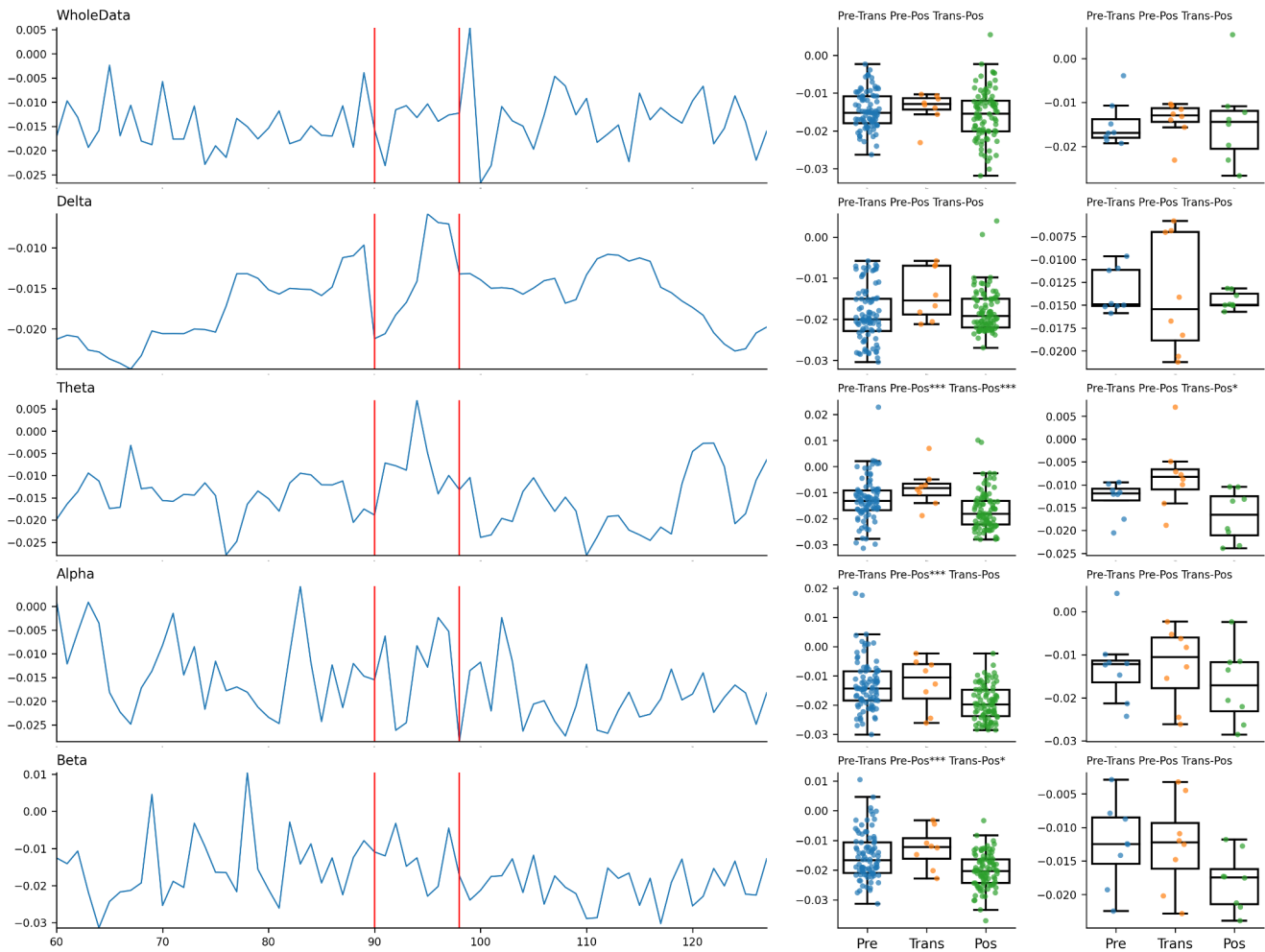


Figura 8. Visualización de la media de cada triángulo inferior de cada ventana de cada banda de frecuencia, junto con diagramas de caja y bigote que colapsan los datos en cada segmento de la crisis. La primer columna de *boxplots* contiene todas las correlaciones, la segunda contiene correlaciones seleccionados al azar en Pre y Pos iguales a Trans.

En las bandas δ y θ de la figura 9 no observamos cambios grandes en la varianza (tercera columna de la figura), pero en α y β hay un cambio más o menos perceptible entre la barra de los 7 ciclos y la de los 5 ciclos. De hecho en la banda β vemos que la varianza disminuye otra vez a los 7 ciclos, sin embargo no vemos el mismo efecto en las demás.



Figura 9. Visualización de la media de cada triángulo inferior de cada ventana de cada banda de frecuencia, con diferentes anchos de ventana. Mostramos 3 (azul), 5 (naranja), 7 (verde) y 10 (rojo) periodos de la banda más lenta. También mostramos diagramas de caja y bigote con los datos de todos los segmentos de crisis colapsados para cada ancho de ventana. Por último vemos gráficas de barras de la varianza de cada agrupación de datos.

Análisis de los elementos diagonales y no diagonales

La figura 10 nos permite observar los cambios en la media y desviación estándar de los valores de correlación. En varias ocasiones podemos observar que la media no se eleva o disminuye de manera contundente, y si lo hace, no hay una definición sobre en qué momento de la crisis. En el caso de la desviación estándar, vimos que aumenta en pocas ocasiones al inicio de la crisis, sobre todo entre la banda δ .

Estos hallazgos no fueron consistentes entre todos los pacientes ni episodios. Si bien, en general, observamos la mayoría de cambios cuando se estaba comparando la banda δ con las demás.



Figura 10. Medidas de tendencia central y dispersión de cada triángulo inferior procedente de cada ventana de cada par de bandas de frecuencia. Tenemos 10 paneles: δ - δ , δ - θ , etc. Cada panel está formado por 3 subgráficas. La superior muestra mínimo, máximo, primer y tercer cuartil y mediana. La subgráfica de en medio contiene media y desviación estándar. La subgráfica inferior tiene la kurtosis y asimetría. Las tablas en la parte superior derecha muestran la significancia estadística y el tamaño del efecto al comparar Pre-Trans, Pre-Pos y Trans-Pos en cada par de bandas.

Análisis de media móvil de los pares de electrodos

Los mapas de calor de la figura 11 permiten ver cómo es la distribución de las medias de medias móviles de correlación, para saber si efectivamente los valores se están agrupando y eso es lo que provoca el aumento de la media y disminución de la varianza.

Al revisar las medias de medias móviles de pares de electrodos vimos que en buena parte de los episodios no hay cambios notables al analizarlas a simple vista y cuando sí hay cambios, no podríamos decir que hay un predominio del aumento o disminución.

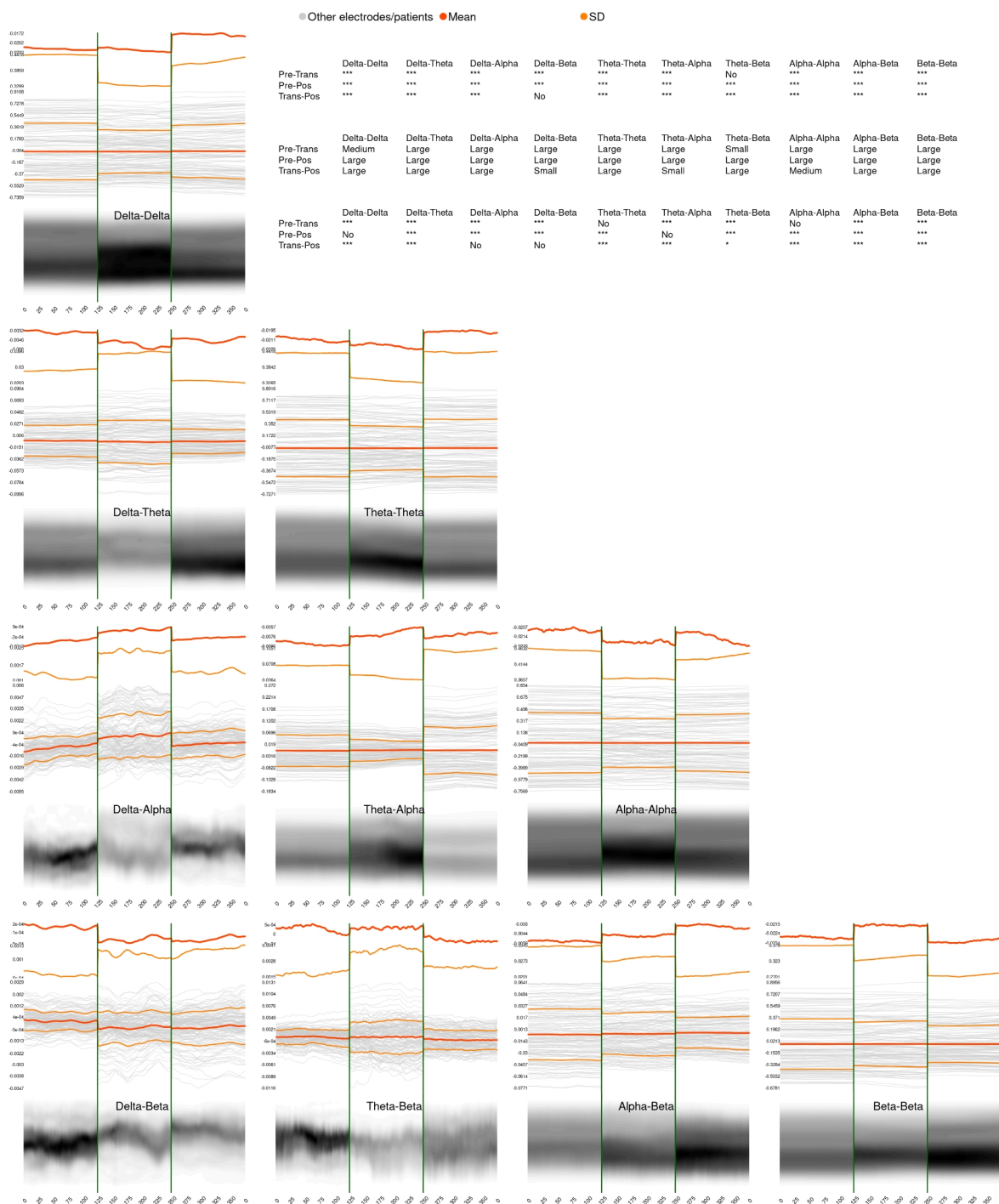


Figura 11. Señales suavizadas en el tiempo mediante media móvil de longitud variable con 123 ventanas. Tenemos 10 paneles: δ - δ , δ - θ , etc. Cada panel está formado por 4 subgráficas. La subgráfica superior indica la media; la siguiente la desviación estándar, la siguiente contiene media y desviación estándar junto con líneas grises representan cada par de electrodos. La última es un mapa de calor que contiene las distribuciones de probabilidades de los valores de correlación. Las tablas en la parte superior derecha muestran la significancia estadística y tamaño del efecto al comparar Pre-Trans, Pre-Pos y Trans-Pos en cada par de bandas.

Análisis en *boxplots* de las medias de valores crudos y medias de medias móviles

En esta parte del análisis pretendimos identificar si la media móvil es útil para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los segmentos de crisis. Al graficar los *boxplots* con los valores crudos, no vimos que las medianas estuvieran muy separadas entre sí. Por otro lado, en los *boxplots* correspondientes a la media móvil nos encontramos con que quedan demasiado separados entre ellos, y encontramos diferencias estadísticamente significativas (figuras 12 y 13).

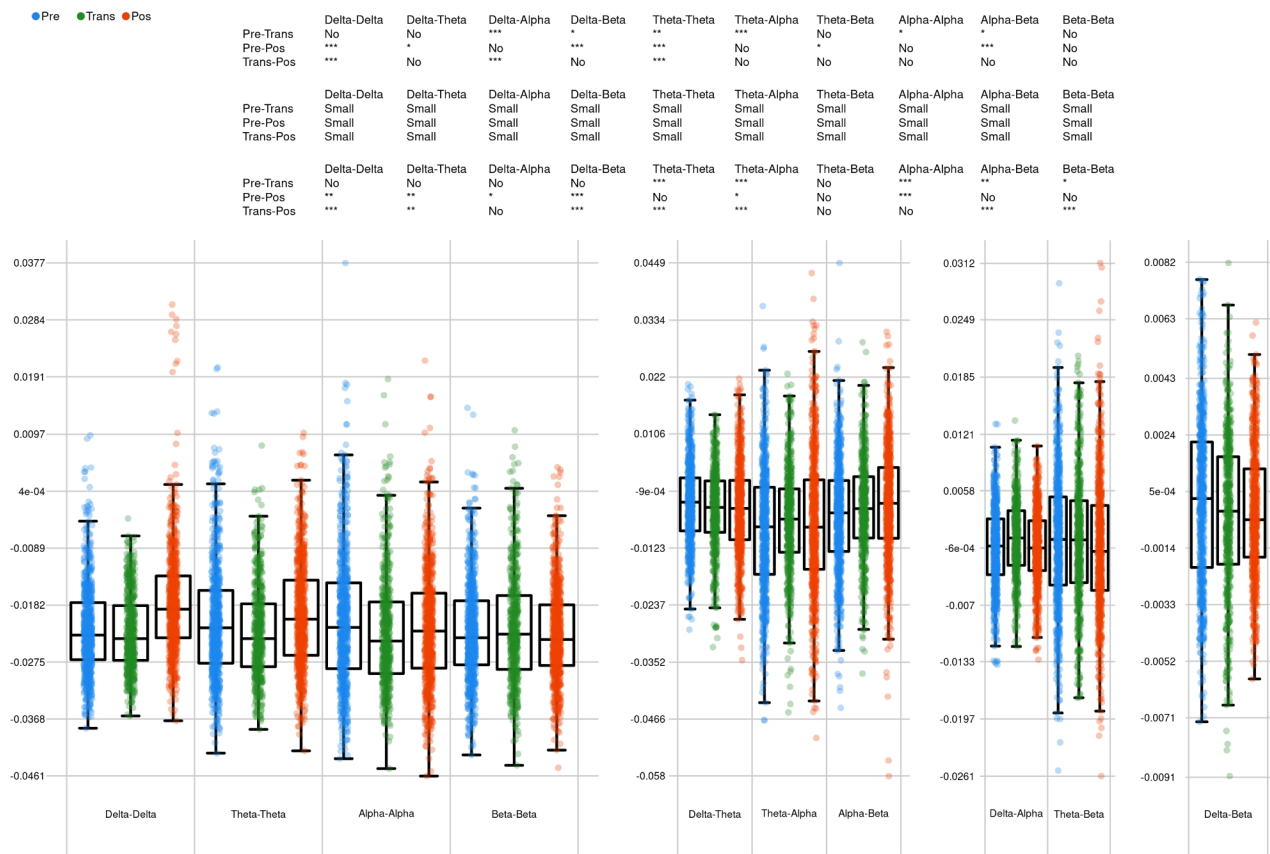


Figura 12. Cada diagrama de caja y bigote contiene la distribución de las medias de las correlaciones crudas que provienen de cada triángulo inferior de cada ventana, por segmento ictal y par de bandas. Las tablas en la parte superior muestran la significancia estadística y el tamaño del efecto al comparar Pre-Trans, Pre-Pos y Trans-Pos en cada par de bandas. La media se calculó utilizando valores de cada par de electrodos dentro de una misma ventana. Incluimos una tabla con asteriscos para señalar la significancia estadística al comparar segmentos dentro de cada par de bandas y otra con tamaño del efecto. Aplicamos pruebas pareadas de Wilcoxon para muestras dependientes con corrección por *false discovery rate*.

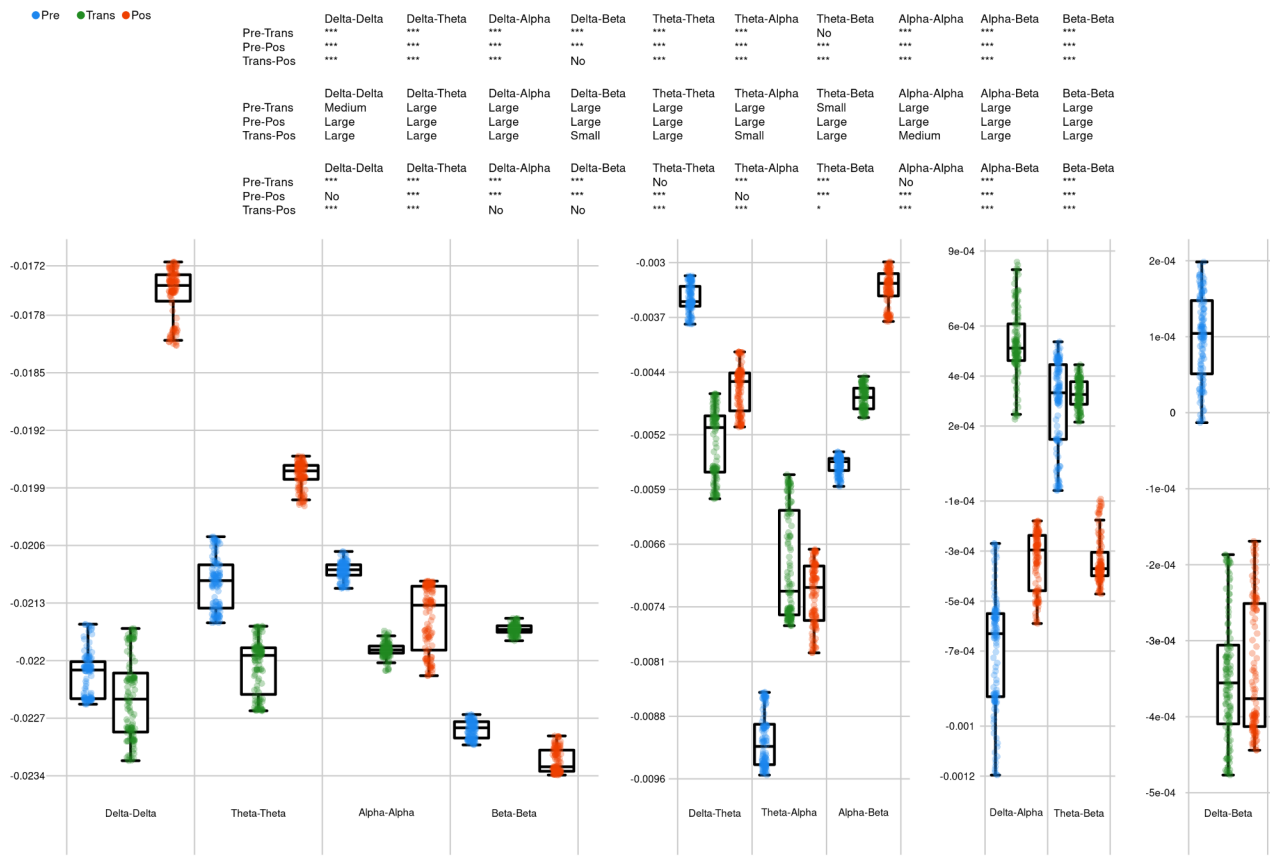


Figura 13. Cada diagrama de caja y bigote contiene la distribución de las medias de las correlaciones crudas que provienen de cada triángulo inferior de cada ventana, por segmento ictal y par de bandas. Las tablas en la parte superior muestran la significancia estadística y el tamaño del efecto al comparar Pre-Trans, Pre-Pos y Trans-Pos en cada par de bandas. La media se calculó utilizando valores de cada par de electrodos dentro de una misma ventana. Incluimos una tabla con asteriscos para señalar la significancia estadística al comparar segmentos dentro de cada par de bandas y otra con tamaño del efecto. Aplicamos pruebas pareadas de Wilcoxon para muestras dependientes con corrección por *false discovery rate*.

Estadística sobre los elementos de valores propios

En el caso 1 hay una franja pequeña en sentido vertical de valores propios con tonalidad azul, lo que quiere decir que tienen valores negativos; lo cual a su vez nos habla de una pérdida de la sincronización. Su extensión es de aproximadamente una cuarta parte del periodo Trans, en buena parte de los casos. Posteriormente en ocasiones es seguida de otra franja en tonos más blancos, y en otras ocasiones en tonos rojos, indicando un aumento de la correlación general (figura 14).

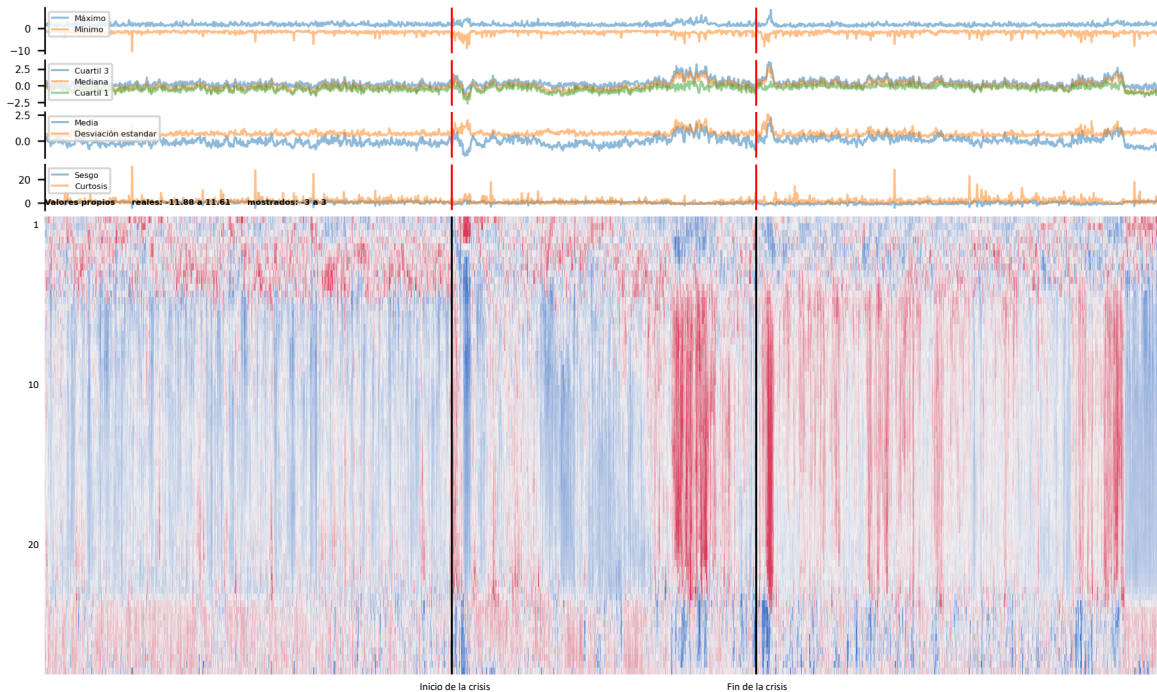


Figura 14. Valores propios después de la manipulación de los datos para el caso 1, normalización en el tiempo y visualización de toda la matriz en forma lineal, para el episodio 2 del paciente OSQVR. Calculamos los valores propios con la supermatriz completa, se obtuvo un *data frame* donde las columnas representan el número de ventana y los renglones corresponden al índice de cada valor propio. Normalizamos los valores propios de manera independiente para cada renglón. Para ello a cada valor propio se le restó la media del renglón al que pertenece y el resultado se dividió entre la desviación estándar del mismo renglón.

En el caso 2 se observa más o menos el mismo fenómeno. Tenemos tonos azules en las primeras ventanas del segmento Trans seguido a veces de tonalidades rojas (figura 15).

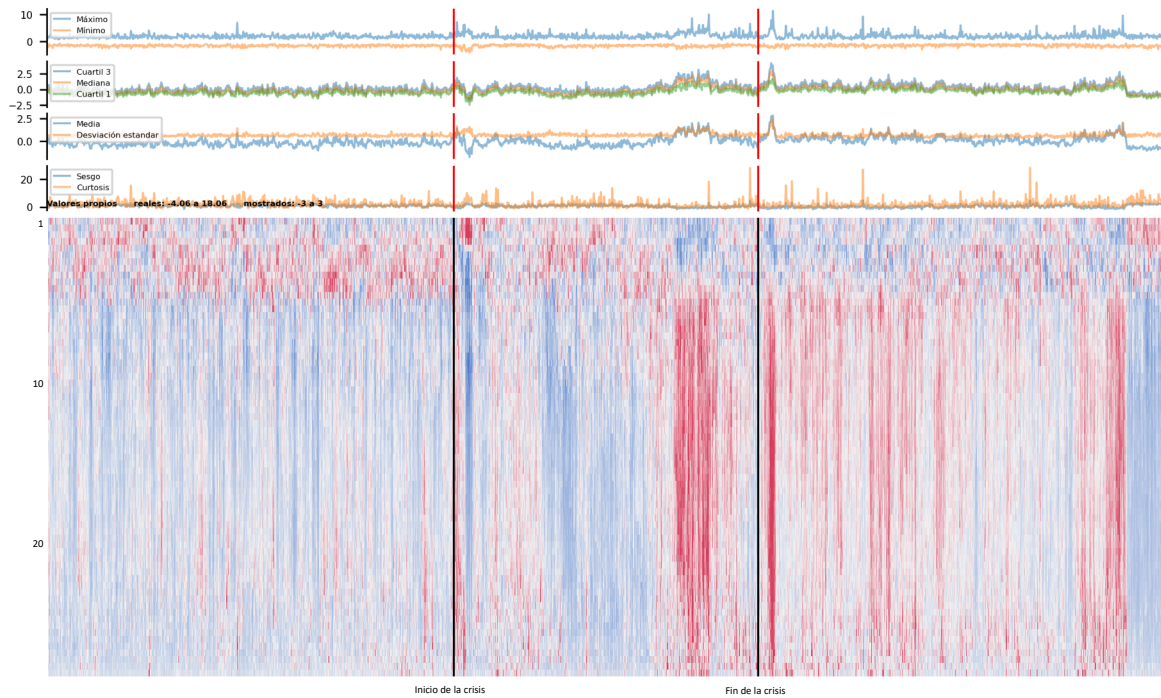


Figura 15. Valores propios después de la manipulación de los datos para el caso 2, normalización en el tiempo y visualización de toda la matriz en forma lineal, para el episodio 2 del paciente OSQVR. Calculamos los valores propios con la supermatriz completa, se obtuvo un *data frame* donde las columnas representan el número de ventana y los renglones corresponden al índice de cada valor propio. Normalizamos los valores propios de manera independiente para cada renglón. Para ello a cada valor propio se le restó la media del renglón al que pertenece y el resultado se dividió entre la desviación estándar del mismo renglón.

En el caso 3 se forman franjas alternadas tanto horizontal como verticalmente, de los distintos tonos de rojo, blanco y azul. Es muy difícil identificar si éstas hablan de aumento, disminución o inexistencia de correlación, pues aparecen al mismo tiempo en una misma ventana y no se puede saber a cuál de ellas darle más peso (figura 16).

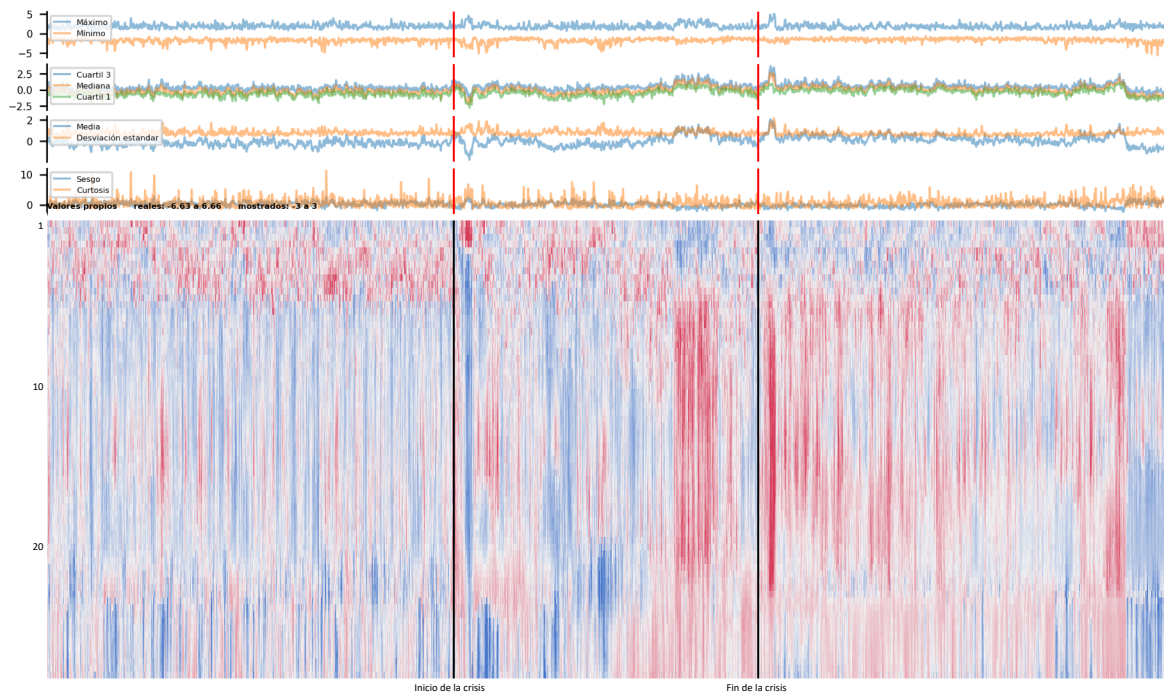


Figura 16. Valores propios después de la manipulación de los datos para el caso 3, normalización en el tiempo y visualización de toda la matriz en forma lineal, para el episodio 2 del paciente OSQVR. Calculamos los valores propios con la supermatriz completa, se obtuvo un *data frame* donde las columnas representan el número de ventana y los renglones corresponden al índice de cada valor propio. Normalizamos los valores propios de manera independiente para cada renglón. Para ello a cada valor propio se le restó la media del renglón al que pertenece y el resultado se dividió entre la desviación estándar del mismo renglón.

En el caso 4 también se forman franjas alternadas tanto horizontal como verticalmente, de los distintos tonos de rojo, blanco y azul. Es muy difícil identificar si éstas hablan de aumento, disminución o inexistencia de correlación, pues aparecen al mismo tiempo en una misma ventana y no se puede saber a cuál de ellas darle más peso (figura 17).

Cuando revisamos los mapas de calor de cada para de bandas en escala lineal y con normalización en el tiempo no encontramos resultados consistentes. No vimos que se formaran regiones con predominancia de rojo, blanco o azul.

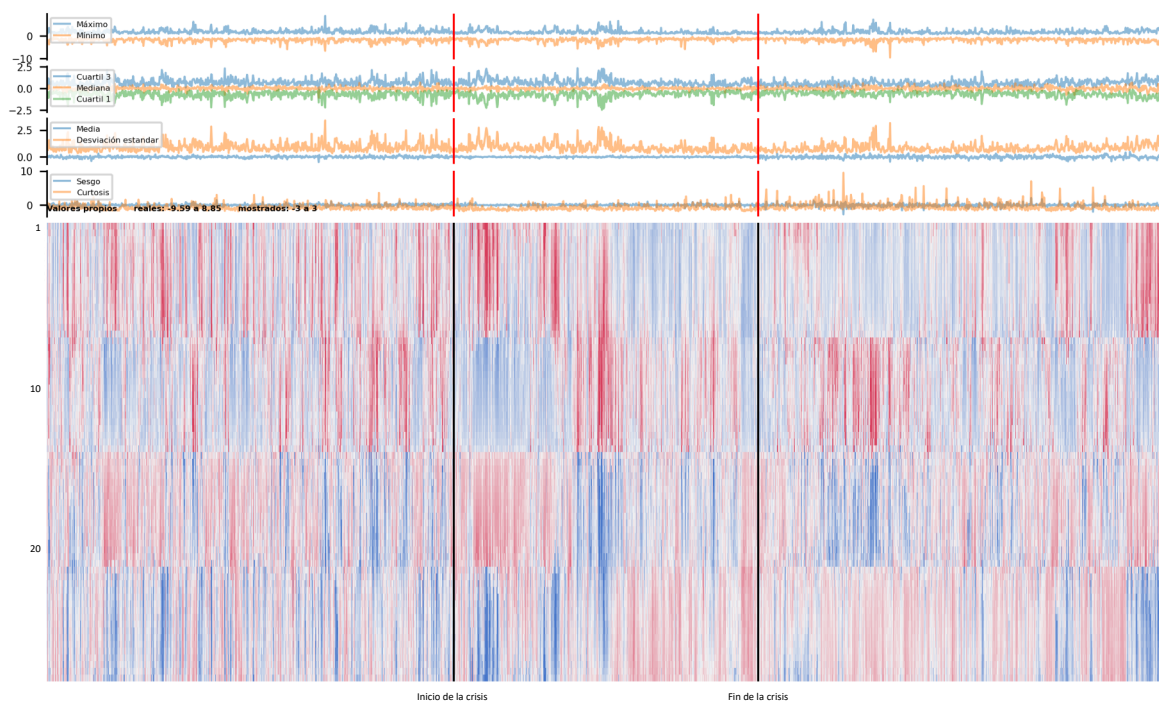


Figura 17. Valores propios después de la manipulación de los datos para el caso 4, normalización en el tiempo y visualización de toda la matriz en forma lineal, para el episodio 2 del paciente OSQVR. Calculamos los valores propios con la supermatriz completa, se obtuvo un *data frame* donde las columnas representan el número de ventana y los renglones corresponden al índice de cada valor propio. Normalizamos los valores propios de manera independiente para cada renglón. Para ello a cada valor propio se le restó la media del renglón al que pertenece y el resultado se dividió entre la desviación estándar del mismo renglón.

Análisis de diferencias entre segmentos en valores propios

El análisis visual de las series de tiempo de los valores propios (figuras 18 a 21) nos deja ver que del caso 1 al 3 no hay muchas diferencias en el trazo. Pero en el caso 4 vemos que el trazo es ligeramente diferente. Además, al revisar los demás episodios vimos que la amplitud de los picos es disminuida en el caso 4. Lo cual nos hace pensar que los cambios están dados por las correlaciones entre electrodos, en todas las bandas. Sin embargo las diferencias son visuales, pues casi ninguna alcanzó significancia estadística.

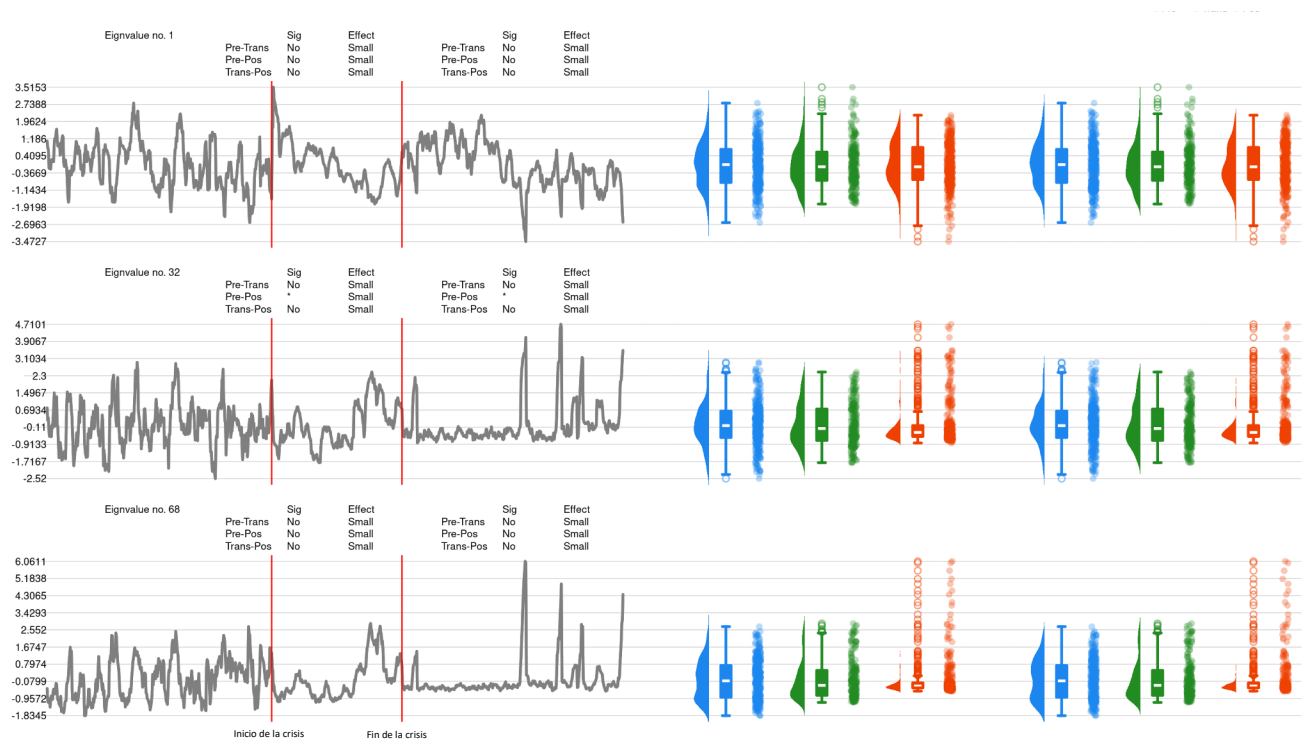


Figura 18. Visualización de la señal del episodio 2 del paciente OSQVR re-referenciada a la mediana con toda la supermatriz, en el caso 1. Tomamos el valor propio correspondiente al primer renglón completo del *data frame*, dividimos sus valores en segmentos (Pre, Trans, Pos). Aplicamos pruebas pareadas de Mann-Whitney con corrección por *false discovery rate* para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los valores propios de los segmentos de crisis. Incluimos una tabla con asteriscos para señalar la significancia estadística y otra con tamaño del efecto. Aplicamos pruebas pareadas de Wilcoxon para muestras dependientes con corrección por *false discovery rate*.

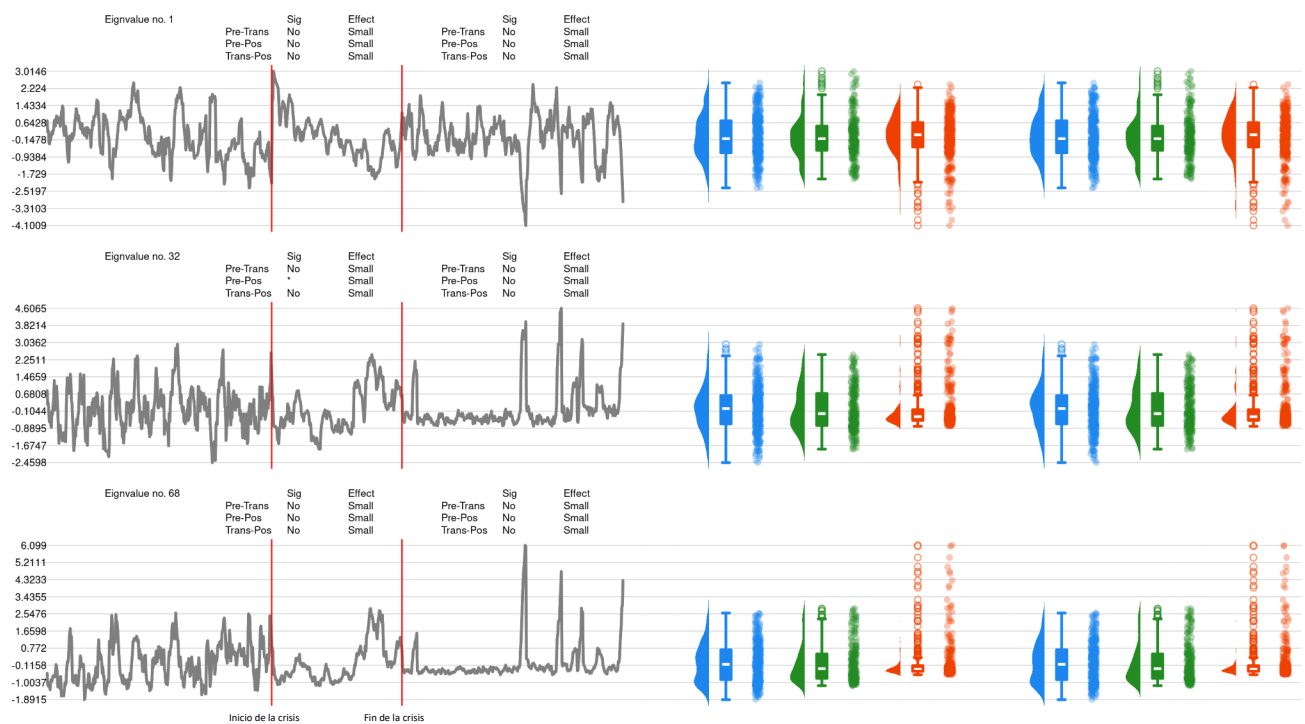


Figura 19. Visualización de la señal del episodio 2 del paciente OSQVR re-referenciada a la mediana con toda la supermatriz, en el caso 2. Tomamos el valor propio correspondiente al primer renglón completo del data frame, dividimos sus valores en segmentos (Pre, Trans, Pos). Aplicamos pruebas pareadas de Mann-Whitney con corrección por *false discovery rate* para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los valores propios de los segmentos de crisis. Incluimos una tabla con asteriscos para señalar la significancia estadística y otra con tamaño del efecto. Aplicamos pruebas pareadas de Wilcoxon para muestras dependientes con corrección por *false discovery rate*.

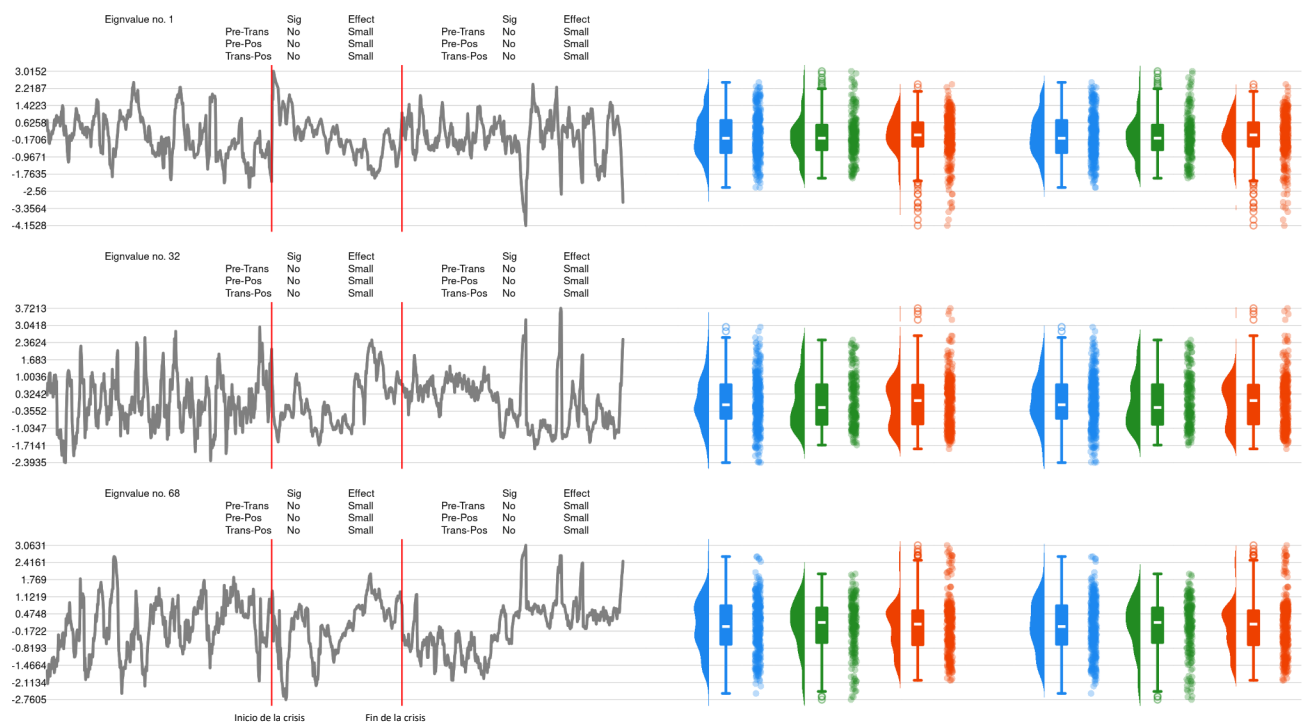


Figura 20. Visualización de la señal del episodio 2 del paciente OSQVR re-referenciada a la mediana con toda la supermatriz, en el caso 3. Tomamos el valor propio correspondiente al primer renglón completo del data frame, dividimos sus valores en segmentos (Pre, Trans, Pos). Aplicamos pruebas pareadas de Mann-Whitney con corrección por *false discovery rate* para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los valores propios de los segmentos de crisis. Incluimos una tabla con asteriscos para señalar la significancia estadística y otra con tamaño del efecto. Aplicamos pruebas pareadas de Wilcoxon para muestras dependientes con corrección por *false discovery rate*.

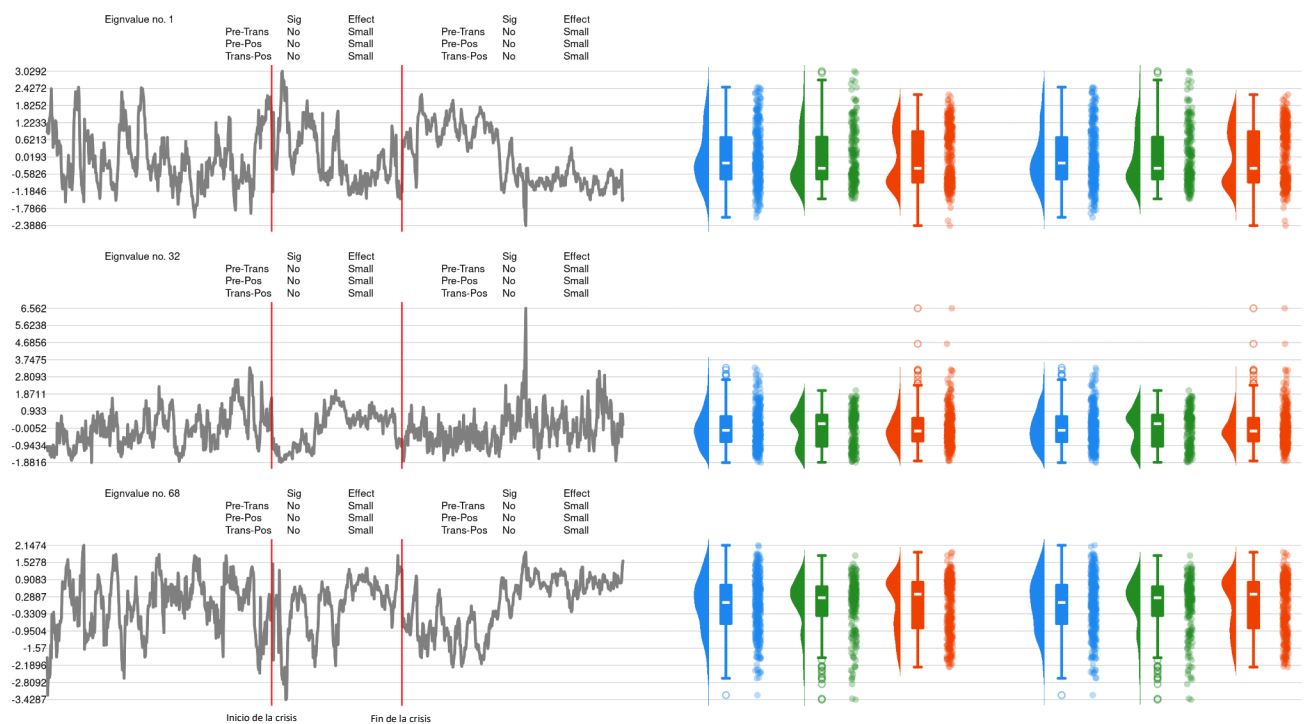


Figura 21. Visualización de la señal del episodio 2 del paciente OSQVR re-referenciada a la mediana con toda la supermatriz, en el caso 4. Tomamos el valor propio correspondiente al primer renglón completo del data frame, dividimos sus valores en segmentos (Pre, Trans, Pos). Aplicamos pruebas pareadas de Mann-Whitney con corrección por *false discovery rate* para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los valores propios de los segmentos de crisis. Incluimos una tabla con asteriscos para señalar la significancia estadística y otra con tamaño del efecto. Aplicamos pruebas pareadas de Wilcoxon para muestras dependientes con corrección por *false discovery rate*.

Nivel grupo**Análisis de la media móvil de todas las crisis**

Aquí también notamos que la desviación estándar nos aporta información útil que no es evidente al revisar la media. La desviación estándar muestra una disminución en la segunda mitad del episodio en δ - δ , δ - θ , δ - α , δ - β y θ - β ; en el resto de los pares de bandas no hay un patrón evidente que indique aumento o disminución de la desviación estándar. Así mismo, no encontramos un patrón consistente de aumento o disminución al iniciar la crisis (figura 22).

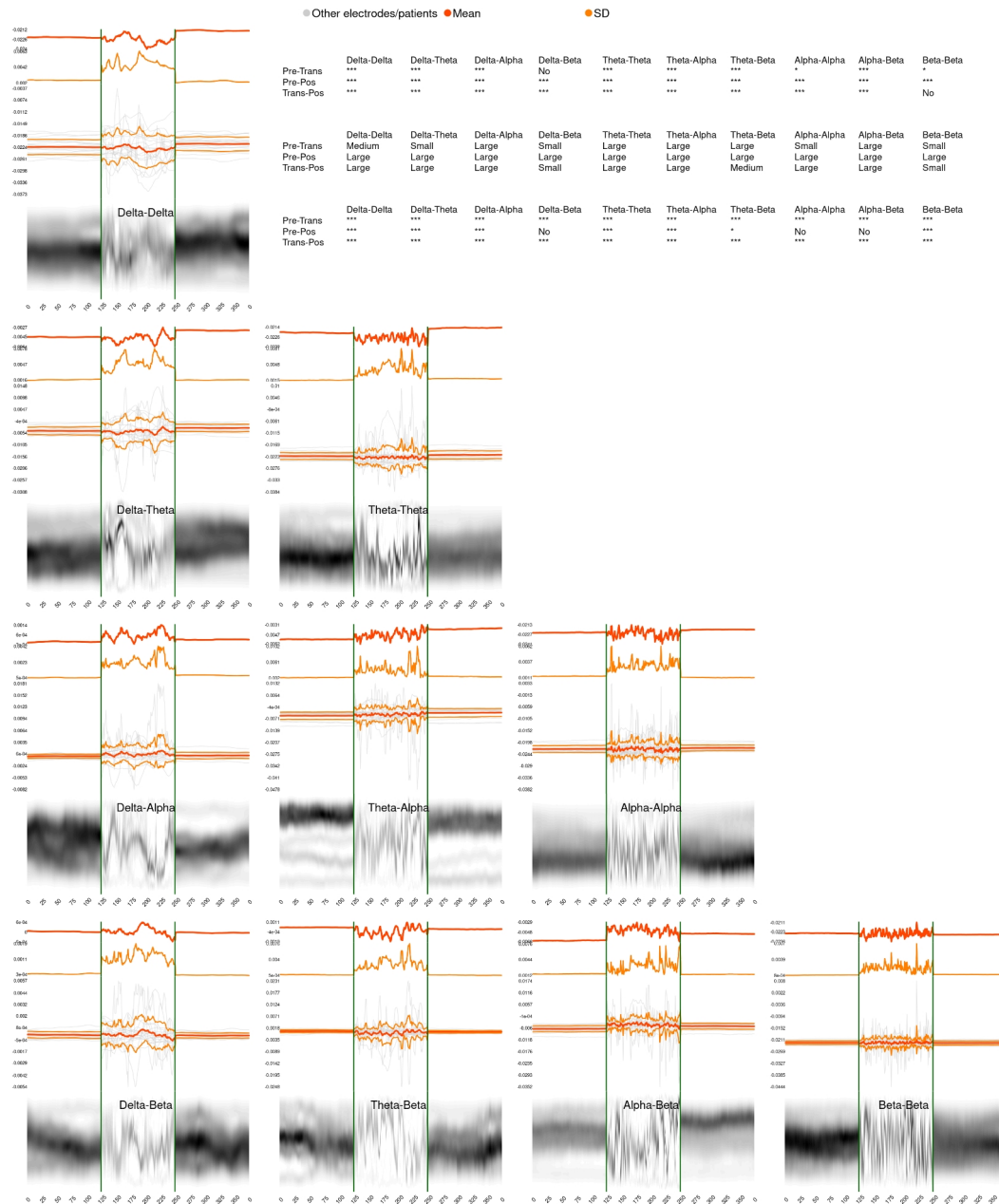


Figura 22. Promedio grupal de las señales suavizadas en el tiempo mediante media móvil de cada paciente. Tenemos 10 paneles: δ - δ , δ - θ , etc. Tomamos las medias de cada crisis y paciente obtenidas con media móvil; calculamos la media y desviación estándar grupal. Aplicamos pruebas múltiples de Wilcoxon con corrección por *false discovery rate*. Así como pruebas múltiples de Levene corregidas por *false discovery rate*. Cada panel está formado por 4 subgráficas. La subgráfica superior indica la media; la siguiente la desviación estándar, la siguiente contiene media y desviación estándar junto con líneas grises que representan cada crisis. La última es un mapa de calor que contiene las distribuciones de probabilidades de los valores de correlación. Las tablas en la parte superior derecha muestran la significancia estadística y el tamaño del efecto al comparar Pre-Trans, Pre-Pos y Trans-Pos en cada par de bandas.

Carrillo y cols., 2025

La figura 23 deja ver que periodo preictal guarda semejanzas entre todas las bandas, excepto α , $\beta 1$ y $\beta 2$. En δ , θ y un poco en α , se ve una mayor cantidad de cuadros blancos, es decir, valores de correlación promedio de 0. En $\beta 1$ y $\beta 2$ la cantidad de cuadros blancos disminuye, indicando una mayor correlación y anticorrelación de áreas contiguas. α parece presentar una transición entre ambos estados. Casi el mismo patrón se nota en el periodo Pos. Trans exhibe una pérdida de correlación promedio a partir de la banda α . En este caso parece que α no juega como banda de transición, sino que ya son evidentes los cambios. $\beta 1$ y $\beta 2$ tienen una pérdida de la correlación. En todos los casos, F3-F4 muestra un cambio en la dirección de la correlación. Por ejemplo, en δ Pre, mientras que la mayoría de las regiones indican anticorrelación, ésta indica correlación. En $\beta 1$ Pre, el resto indica anticorrelación y F3-F4 indica no correlación.

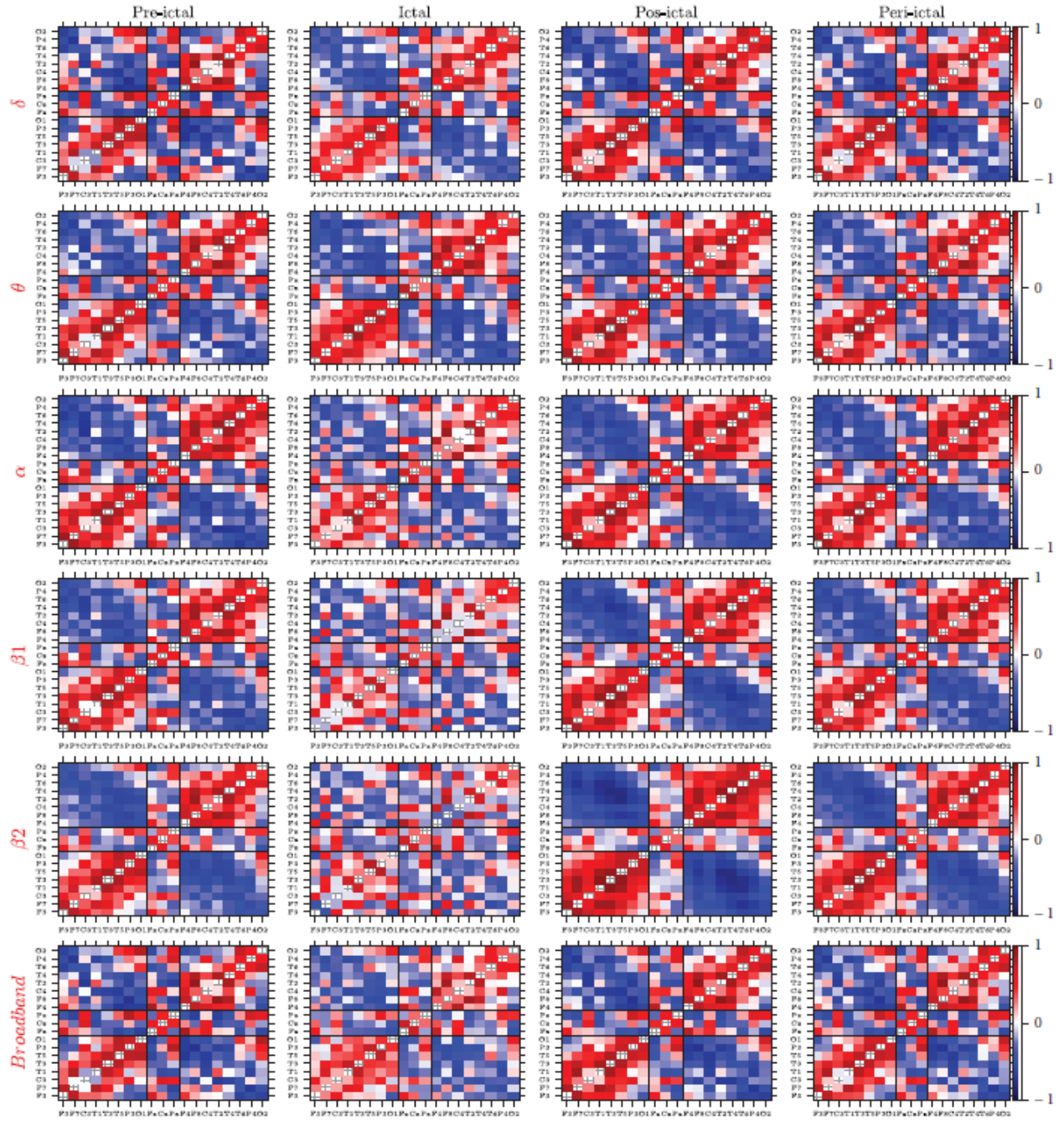


Figura 23. Matrices de correlación promedio de los registros de EEG de la crisis 43 del paciente 23. Las columnas indican el segmento de la crisis y las columnas la banda de frecuencia. Tomada de Carrillo y cols., 2025.

En la figura 24 se nota que en todos los pacientes con epilepsia de lóbulo frontal en el segmento Pre y Pos están altamente correlacionados. En casi todos los pacientes también hay una alta correlación entre Pre y Trans, y entre Trans y Pos, pero menor que entre Pre y Pos. Ahora bien, este último patrón es mucho más evidente en β_1 y β_2 , que en δ y θ ; con la banda α mostrando un patrón intermedio. Para complementar esta información, la figura 4 revela que el aumento de la correlación promedio es casi lineal en Pre-Trans y Trans-Pos en β_1 y β_2 . Lo contrario se ve en α , θ y δ ; si bien se puede atribuir a la existencia de dos valores atípicos, es importante no pasarlos por alto.

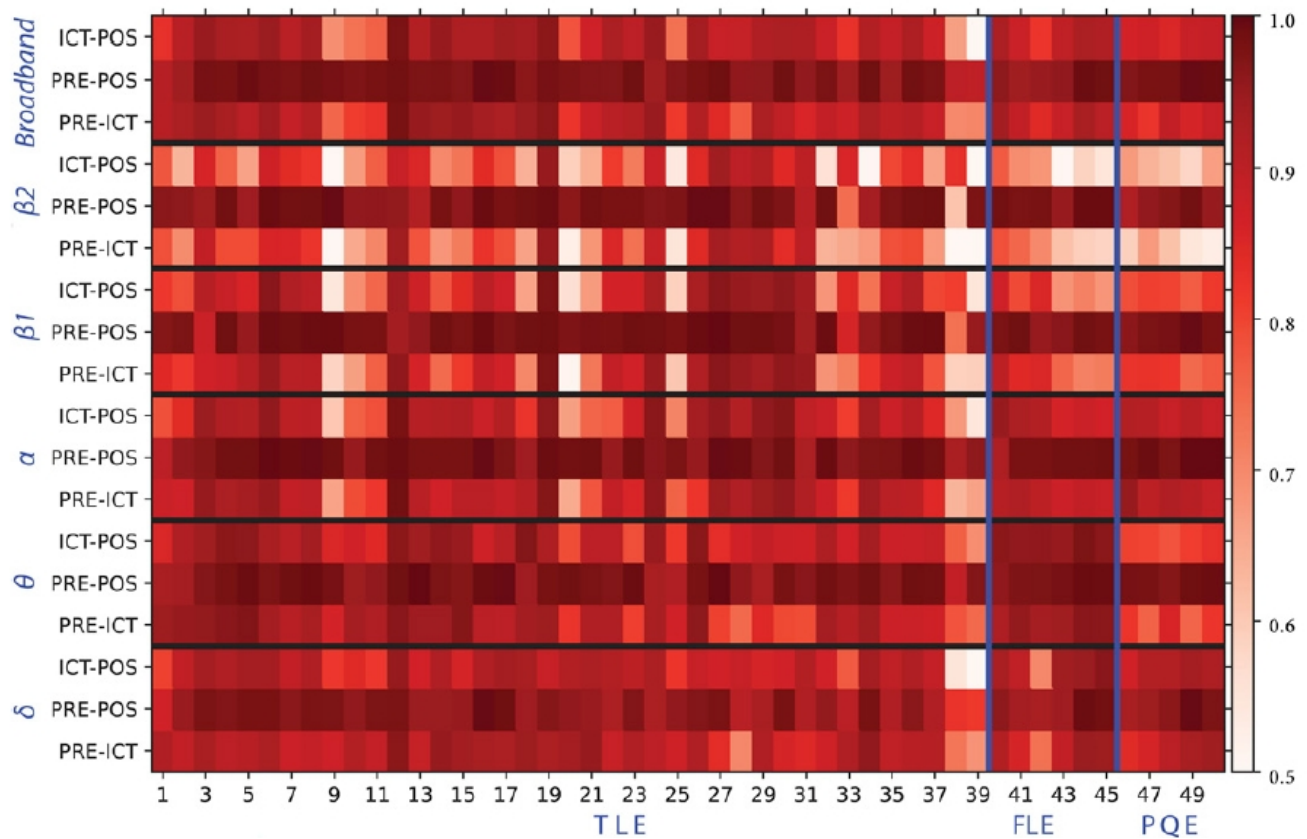


Figura 24. Coeficientes de correlación entre los diferentes segmentos de crisis. Las líneas verticales azules delimitan los tres tipos de epilepsia. Tomada de Carrillo y cols., 2025.

La figura 25 muestra también que la correlación entre Pre y Pos es mayor que en cualquier otra comparación entre segmentos; se observa este comportamiento en todas las bandas de frecuencia.

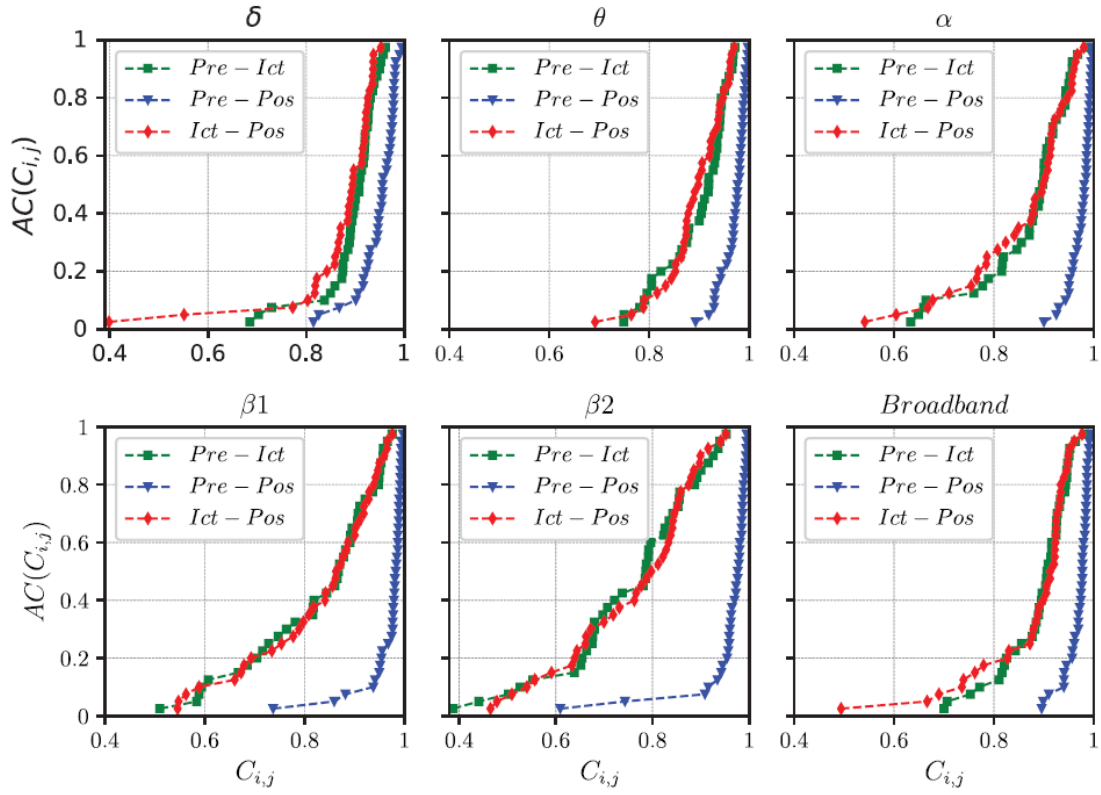


Figura 25. Distribuciones acumuladas de los coeficientes de correlación entre las matrices de correlación cruzada obtenidas ELT, para cada segmento. Los paneles muestran los resultados de cada banda de frecuencia. Azul= Distribuciones para Pre-Pos; verde= Pre-Trans; rojo= Trans-Pos. Tomada de Carrillo y cols., 2025.

La figura 26 muestra las correlaciones promedio en todos los sujetos en el periodo peri-ictal. Los valores de correlación promedio más altos y menos dispersos son en β_1 y θ . Lo contrario sucede en α y β_2 , esta vez quedando δ en medio de ambos patrones.

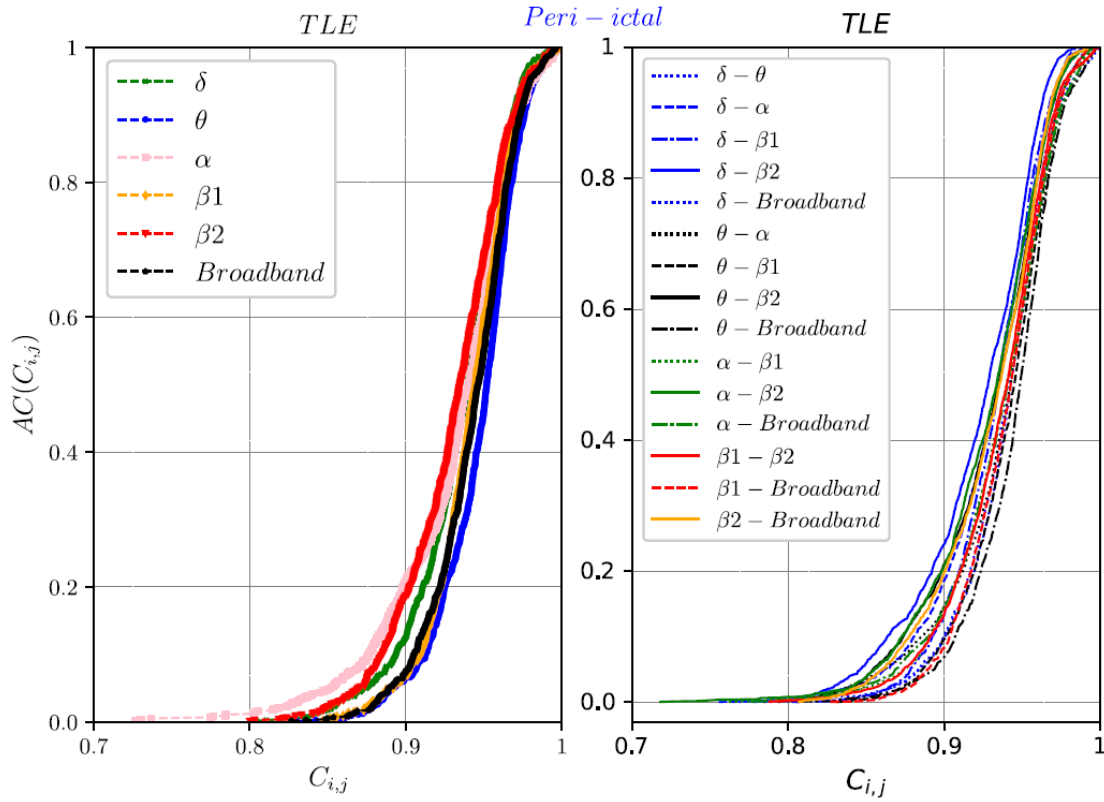


Figura 26. Acumuladas coeficientes de correlación del periodo peri-ictal. A la derecha vemos las comparaciones intra banda y a la derecha interbanda. Tomada de Carrillo y cols., 2025.

En la figura 27 se muestran las mismas correlaciones hechas con las crisis de epilepsia de lóbulo temporal, pero esta vez con epilepsia de lóbulo frontal y también de cuadrante posterior. Debido a que la muestra es más pequeña esta vez (6 crisis en epilepsia de lóbulo temporal y 5 en epilepsia de cuadrante posterior) los hallazgos difieren un poco. Sin embargo aquí también vemos que las bandas más rápidas (β_1 y β_2) tienen valores de correlación promedio más bajos, y las más rápidas (δ y θ) tienen valores más altos. Las correlaciones son más cercanas al 1 en todas las bandas entre Pre y Pos, mientras que están más dispersas y alejadas del 1 en Pre-Trans y Trans-Pos.

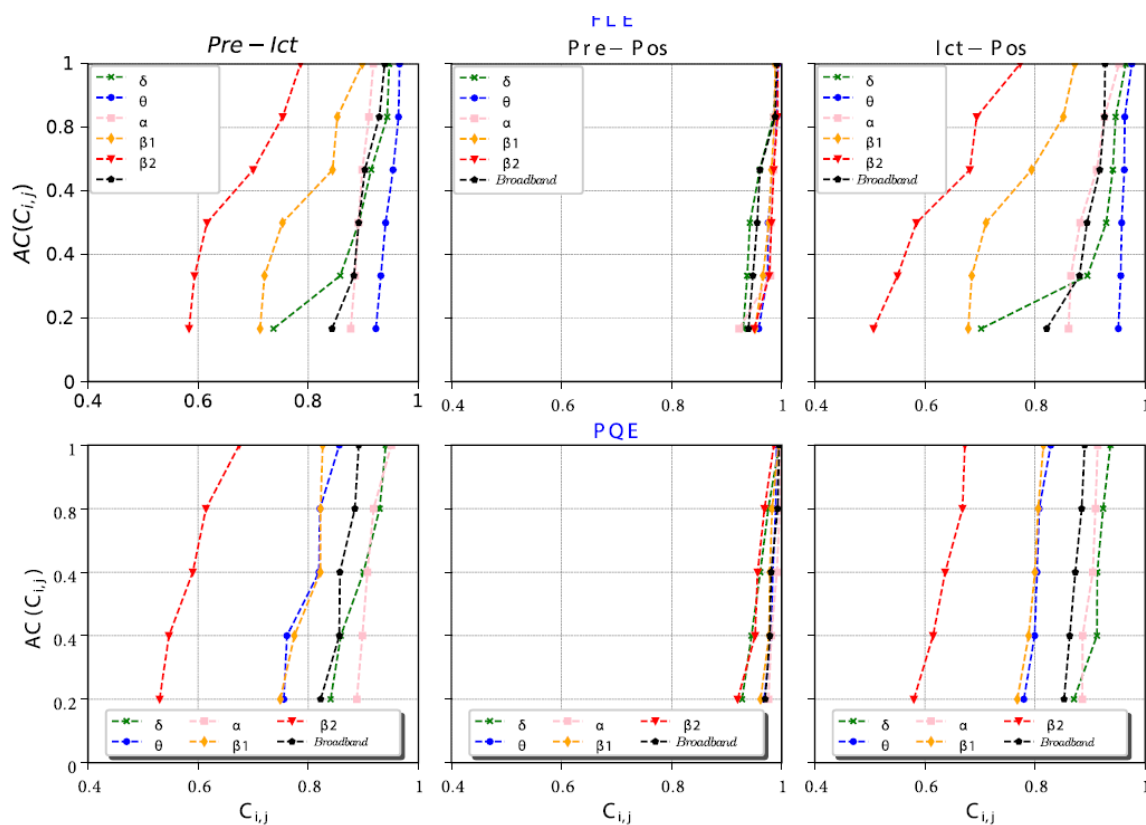


Figura 27. Acumuladas de los coeficientes de correlación entre bandas de frecuencia, promediadas de manera independiente en cada uno de los tres intervalos (Pre, Trans, Pos). Tomada de Carrillo y cols., 2025.

El mismo patrón encontramos al revisar la figura 28, que muestra las correlaciones promedio entre todas las matrices de todas las crisis en epilepsia de lóbulo frontal y epilepsia de cuadrante posterior.

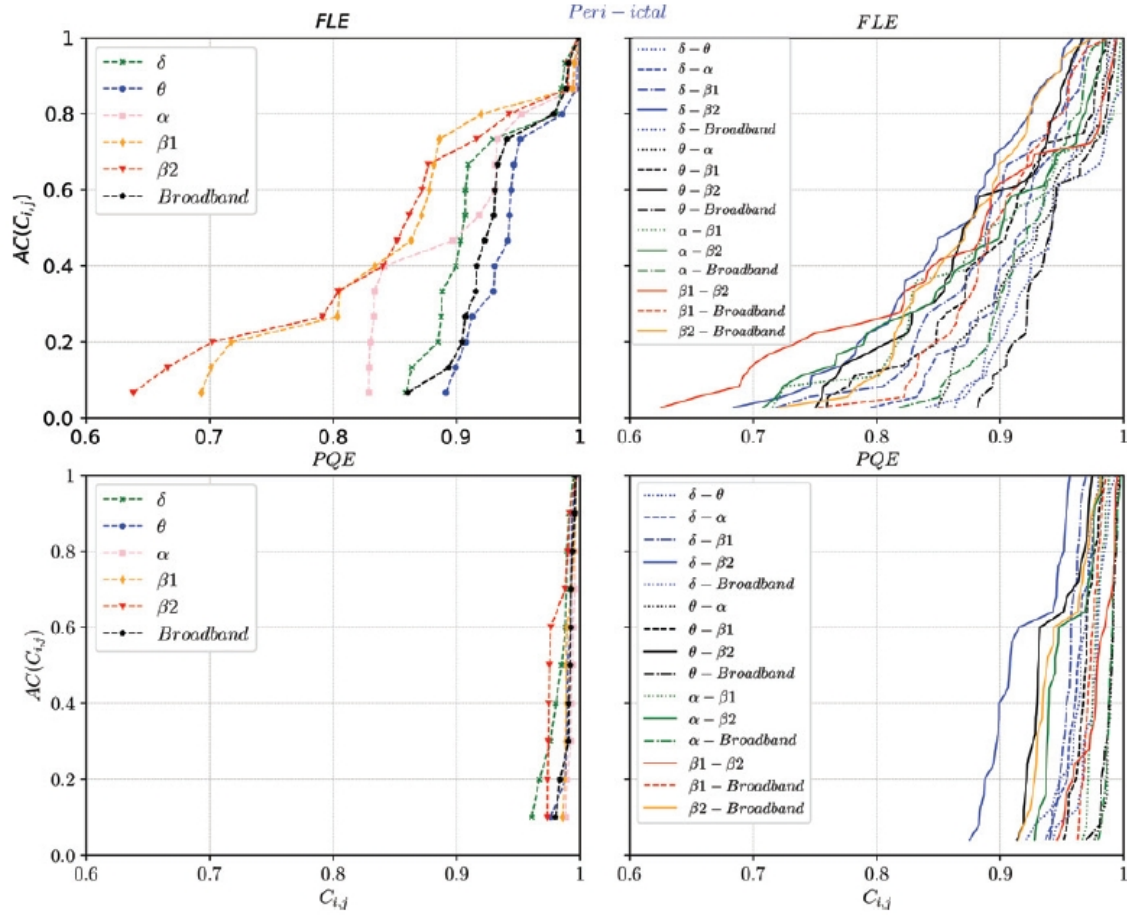


Figura 28. Acumuladas de los coeficientes de correlación para la comparación de matrices de correlación cruzada promediadas en el periodo peri-ictal ELF (fila superior) ECP (fila inferior). La columna izquierda muestra la comparación intrabanda, y el derecho, las comparaciones itnerbanda. Tomada de Carrillo y cols., 2025.

En la figura 29 podemos ver las correlaciones entre tipos de epilepsia (temporal-frontal, temporal-cuadrante posterior, frontal-cuadrante posterior). También aquí encontramos que los valores de correlación promedio están más cercanos al 1 y menos dispersos en las bandas δ y θ , y lo contrario en las bandas $\beta 1$ y $\beta 2$.

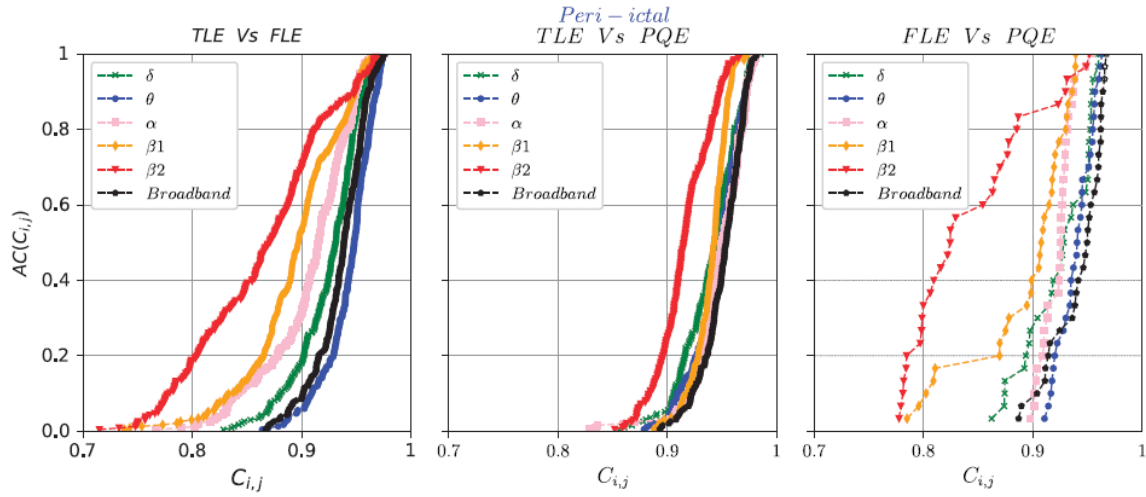


Figura 29. Acumuladas de coeficientes de correlación para la comparación del periodo peri-ictal, entre diferentes tipos de epilepsia de la muestra de este trabajo (ELT, ELF y ECP). Tomada de Carrillo y cols., 2025.

La figura 30 muestra los resultados de las correlaciones de matrices de correlación de las crisis epilépticas con los registros de MEG de sujetos sanos realizando tareas cognitivas. El mapa de calor arriba a la izquierda nos deja ver muy claramente el patrón estacionario también en esta condición. Las gráficas de líneas arriba a la derecha contienen las correlaciones entre los MEGs todos los sujetos sanos y los EEGs de todas las crisis de todos los pacientes. La correlación también aquí es relativamente alta, con valores de 0.4 a 0.7 aproximadamente. Tomando en cuenta que son procesos cognitivos podríamos considerar que las correlaciones son altas. Las crisis de epilepsia de cuadrante posterior son las más correlacionadas con los registros de MEG.

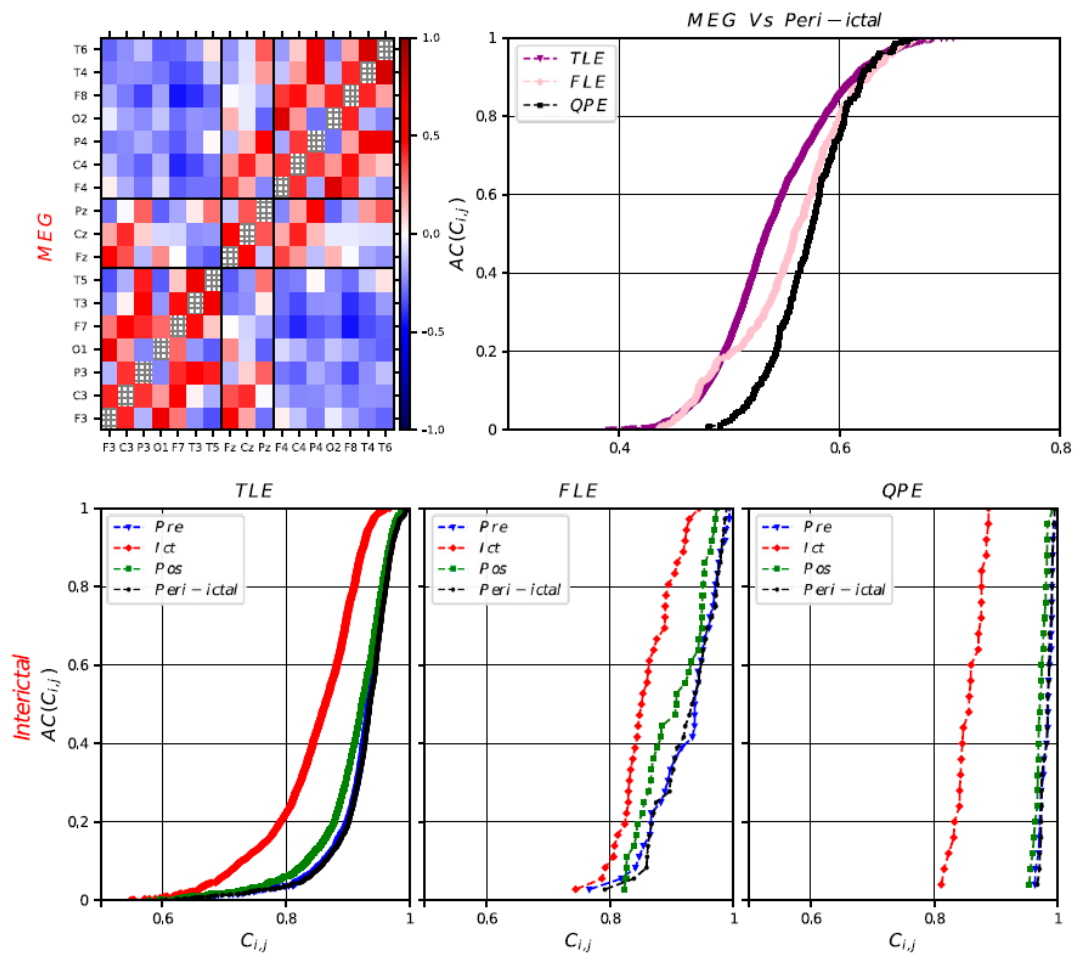


Figura 30. Fila superior, panel izquierdo: matriz promedio de correlación cruzada obtenida a partir de registros de MEG del sujeto 25. Fila superior, panel derecho: acumuladas de probabilidad de los coeficientes de correlación para la comparación entre datos de MEG de sujetos sanos y EEG de los pacientes de este trabajo. Fila inferior: comparación de los promedios Pre, Trans, Pos y peri-ictal de los casos de ELT, ELF y ECP. Tomada de Carrillo y cols., 2025.

En la figura 31 vemos el progreso del primer valor propio de cada matriz que se analizó. Los cambios son más evidentes en la ELF: justo después del inicio de la crisis hay una disminución drástica de la correlación. En las bandas δ , θ y β vuelve a subir, pero no en la α ni en todas las bandas juntas. En la TLE hay un aumento de la correlación después del inicio de la crisis en la todas las bandas excepto δ . La correlación disminuye antes del fin de la crisis en θ y en todas las bandas juntas. En el caso de la ECP no encontramos cambios llamativos en el segmento Trans, sin embargo vemos que la correlación disminuye justo después del fin de la crisis.

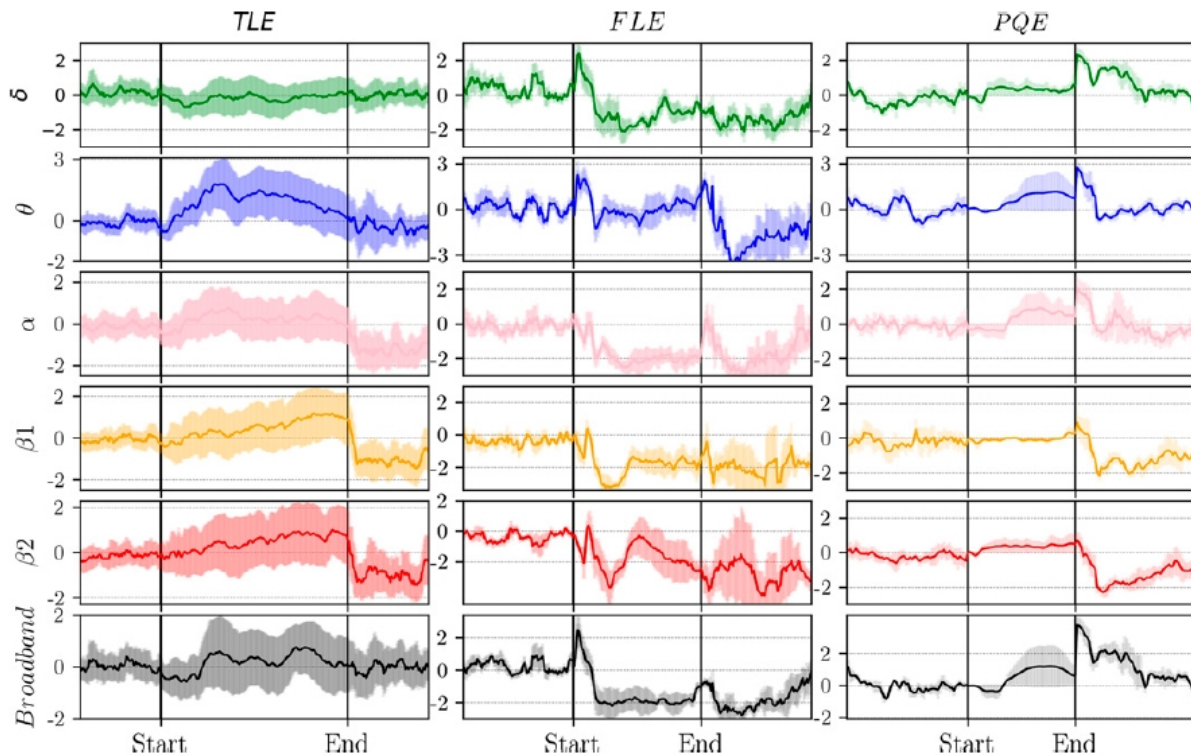


Figura 31. Evolución temporal de los mayores valores propios relativos para los diferentes grupos de epilepsia. Presentamos la media del grupo en línea gruesa y la desviación estándar en franjas más tenues alrededor de la media. El inicio y el final de la crisis se indican mediante líneas verticales negras. Tomada de Carrillo y cols., 2025.

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

Estadística sobre los elementos de la supermatriz

Análisis de elementos no diagonales de las supermatrices

En la figura 7 vemos las comparaciones de la media de las medidas de correlación en los diferentes segmentos. Podríamos explicar que encontramos diferencias estadísticamente significativas más frecuentemente entre Pre y Pos, debido a que porque la variación en el tamaño de muestra de los grupos a comparar (Pre, Trans y Pos) es más notable cuando se toman 300 segundos. Ya que las pruebas estadísticas son sensibles a los tamaños de muestra, entonces las pruebas que hicimos en nuestro proyecto también lo fueron. Sin embargo, al momento de repetir las pruebas con la misma cantidad de puntos de datos no observamos diferencias tampoco en la mayoría de los casos. Esto sugiere que los segmentos no son significativamente distintos.

Análisis de la media de los triángulos inferiores con diferentes anchos de ventana

Estas observaciones nos ayudaron a decidir utilizar 5 ciclos de la banda más lenta (figura 8).

A la par que comparábamos los diferentes parámetros con el ancho de ventana variable, también lo hacíamos con el ancho de ventana fijo. Cualitativamente observamos que no había mucha diferencia en los resultados entre ambos métodos. Es decir, el trazo de las líneas y las características de las gráficas de caja y bigote, así como las de barras, no variaban mucho su apariencia. Por lo cual decidimos utilizar solo la ventana fija.

Análisis de elementos diagonales y no diagonales

Estos resultados probablemente nos indican que la media no siempre es un buen elemento para observar cambios en la correlación (figura 9). Para nuestra sorpresa, la desviación estándar tuvo utilidad para tal fin. Ya que ésta también mostró cambios. El aumento de la magnitud de la desviación estándar indica unas medidas de correlación más dispersas, es decir, una desincronización. Por el contrario, la disminución de la desviación estándar indican mediciones más agrupadas alrededor de la media, es decir, más próximas las unas con las otras; indicando aumento de sincronización. Ambas medidas podrían ser utilizadas juntas para explorar estos cambios.

Análisis de media móvil de los pares de electrodos

Al principio pensamos que la media sería una medida que nos permitiría resumir en un solo número todas las correlaciones provenientes de un triángulo inferior, y que al graficar las medias en función del número de ventana podríamos ver algo parecido a un patrón, donde podríamos observar cómo la media de la correlación aumenta o disminuye durante las crisis epilépticas. Sin embargo después de revisar los resultados de todas las crisis y todos los pacientes, no podríamos decir que hay un predominio del aumento o disminución (figura 10). Probablemente se deba al hecho de que la media tiende a ignorar los valores atípicos si éstos no son demasiados y el resto de los valores están más o menos agrupados. Entonces parece ser que la media necesita complementarse con otras métricas para hacer deducciones.

Observamos que la desviación estándar también refleja los cambios en la distribución de los valores de correlación de los triángulos inferiores. En ocasiones sus cambios van a la par de los cambios de la media y en ocasiones no. De manera que podemos observar casos en que la media disminuye pero la desviación aumenta, lo cual estaría indicando que los valores de correlación se esparcen y no están tan agrupados, pero la media sigue siendo la misma. Aunque los cambios en la desviación estándar tampoco sigan un patrón que se repita en todos los episodios.

Análisis en *boxplots* de las medias de valores crudos y medias de medias móviles

La inspección visual de los *boxplots* de los datos crudos revela que no hay diferencias importantes entre las medidas de correlación en comparaciones intrabanda (figuras 11 y 12). Pero en las comparaciones interbanda, mientras más separadas están las bandas entre sí, más pequeños son los valores de correlación. Este hallazgo está en concordancia con los demás que encontramos a lo largo de este trabajo.

Sin embargo la inspección visual de los *boxplots* de medias móviles deja ver que las medidas son muy dispares. Los diagramas están desfasados, no siguen un patrón coherente. Es un comportamiento lo suficientemente errático para pensar que en realidad el cálculo de la media móvil indujo artefacto.

Estadística sobre los elementos de valores propios

El comportamiento encontrado en el caso 2 es semejante al del caso 1. Encontramos zonas aisladas de cambios de coloración, sin que indiquen un patrón específico (figuras 14 y 15).

En el caso 3 y 4 es más complicado interpretar lo que estamos viendo. Probablemente su interpretación pueda ser más factible desde en el marco del análisis de sistemas complejos que en el de la neurofisiología.

Llama la atención cómo a medida que avanzamos en los casos, se va notando una separación entre los

valores propios en el plano vertical. Probablemente se necesite hacer análisis más profundos para tener más datos que complementen lo que estamos viendo ahora (figuras 16 y 17).

Análisis de diferencias entre segmentos en valores propios

Las correlaciones entre segmentos episodio por episodio enseñan que del caso 1 al 3 la correlación Pre-Trans y Trans-Pos son parecidas entre sí y diferentes a Pre-Pos (figuras 18 a 21). Las correlaciones Pre-Trans y Trans-Pos están más dispersas, lo que indica que los segmentos se parecen poco entre sí. Y por otro lado, las correlaciones Pre-Pos son menos dispersas, lo que indica que se parecen. Esto tiene sentido, ya que en general y de forma visual hemos detectado que los segmentos Pre y Pos son más o menos parecidos, excepto por cambios característicos de cada uno. Por ejemplo, en el Pre tenemos relativa quietud en el participante hasta cuando aparecen los prodromos (síntomas previos a una crisis), en donde tenemos mucho ruido. Y en el Pos tenemos un estado posictal donde el paciente puede estar confuso o agitado. Entonces dado que en ambos tenemos cierto nivel de ruido pero con periodos de reposo, esto podría explicar porqué se parecen tanto entre sí a la hora de juntar todos los datos. Y por otro lado, en el segmento Trans es donde tenemos la mayor cantidad de ruido, por lo que su progresión no es parecida a los demás segmentos. Y nuevamente la gráfica del caso 4 nos muestra que las diferencias están dadas por las correlaciones entre electrodos. Lo mismo podríamos discutir de las correlaciones de la matriz media de todos los segmentos episodio por episodio

Nivel grupo

Análisis de la media móvil de todas las crisis

La inspección visual de las medias de medias móviles parece indicar que tampoco hay una disminución o aumento marcados de la media de las correlaciones durante la crisis (figura 22). Sí que observamos picos y disminuciones en el segmento Trans, lo cual en primera instancia pareciera ser de ayuda en detectar los patrones de la crisis. Sin embargo debemos tomarlo con cautela, ya que debido a que se hizo una media móvil con diferentes tamaños de ventanas, las crisis no necesariamente coinciden entre sí. Además, en los segmentos Pre y Pos parece que tenemos un artefacto, pues los trazos son casi planos. Las diferencias estadísticas entre los segmentos al utilizar las medias móviles grupales podrían ser debidas a este artefacto y no a que fueran diferentes en realidad.

Carrillo y cols., 2025

La figura 23 muestra que el patrón estacionario es visible también en las condiciones de este artículo. Como hemos comentado anteriormente, la investigación previa de los integrantes de nuestro laboratorio han

demostrado que el patrón estacionario puede verse en diferentes condiciones de vigilia, sueño y situaciones patológicas. En esta ocasión también lo encontramos en registros de EEG de pacientes con ELT, ELF y ECP.

La figura 24 nos enseña que las correlaciones son as fuertes en las bandas más lentas, y más débiles en las bandas β_1 y β_2 . Debido a que en la epilepsia hay señales anómalas rápidas, probablemente esto es lo que están reflejando las correlaciones que encontramos.

La figura 25 indica que las correlaciones entre los segmentos Pre y Pos son más similares que en cualquier otro par. Probablemente debido a que en ambos la actividad asíncrona es menor y los trazos de EEG son menos irregulares que en el Trans.

En la figura 26 podemos ver que la banda β_1 tiene valores altos de correlación que el resto de las bandas; mientras que β_2 tiene menor. Estos resultados, ligeramente contrarios a los demás que hemos encontrado, podrían ser debidos a que se analizaron en una submuestra de pacientes con ELT, mientras que en los del resto de la tesis los pacientes tienen diferentes tipos de epilepsia.

Las figura 27 y 28 nos muestran que esta vez las bandas β tienen valores de correlación más bajos, lo cual va acorde al resto de los hallazgos. También observamos que las correlaciones entre Pre y Pos son más altas que en el resto de las comparaciones.

En la figura 29 vemos que las bandas más rápidas tiene valores de correlación más pequeños, y las más lentas tienen valores más altos; en todas las comparaciones que se hicieron. Además podemos observar que de manera general las correlaciones entre los diferentes tipos de epilepsia son parecidas. Debido a la diferencia en el tamaño de cada grupo (20 pacietnes con ELT, 3 con ELF y 1 con ECP) la primera impresión podría ser que las diferencias entre ELF-ECP serían mayores y menos estables, sin embargo no fue lo que encontramos.

La figura 30 indica que el patrón estacionario también se encontró en los registros de MEG. Las correlaciones entre las matrices de correlaciones de los registros de MEG y EEG son parecidas.

La figura 31 nos muestra el trazo del primer valor propio tras haber hecho las transformaciones de matrices. Se hizo más notorio un aumento de correlación en las bandas δ , β_1 y β_2 , lo cual es consistente con el resto de los resultados. Debido a que son las bandas más lentas y rápida respectivamente, es esperable que los cambios sean mas notorios en éstas. Para discutir los cambios encontrados en ELF y ECP necesitamos tomar en cuenta que la muestra es más pequeña- dicho esto, es interesante observar una disminución inicial y posterior aumento de la correlacion en el Trans en la ELF.

Los resultados obtenidos en este artículo y en esta tesis son muy similares. El patrón estacionario se replicó en la muestra de pacientes y crisis de este artículo. También mostramos que las correlaciones entre los segmentos Pre y Pos son más notorias que entre Pre-Trans y Trans-Pos. El análisis de los valores propios también arrojó resultados similares.

Para este artículo utilizamos registros de MEG, que sirvieron para demostrar que el patrón estacionario aparece en varias condiciones fisiológicas y con diferentes métodos de registro. Esta es una de las más grandes diferencias con el trabajo en esta tesis, y una de las aportaciones a la ciencia.

DISCUSIÓN GENERAL

De manera general los cambios son más notorios en pares de la misma banda de frecuencia (por ejemplo, es más notorio entre δ - δ que entre δ - θ). A su vez, mientras más cercano sea el par de bandas es más notorio el cambio (por ejemplo, es más notorio entre δ - θ que entre δ - α).

Aún con los variados resultados que tenemos con los cambios de parámetros, fue posible encontrar diferencias en los patrones de sincronización entre los segmentos Pre, Trans y Pos. Parece ser que en algunos pacientes la sincronización aumenta justo antes de iniciar la crisis mientras que para otros lo hace justo después de iniciar. En algunos pacientes la sincronización se mantiene estable mientras que en otros comienza a disminuir. Ya hacia el final de la crisis, en algunos pacientes la sincronización vuelve a subir mientras que en otros se mantiene así hasta que gradualmente disminuye durante los 300 segundos del Pos. Estos hallazgos son cualitativos y no se replican en todos los pacientes, sin embargo son prometedores.

Uno de los principales hallazgos es que no encontramos cambios homogéneos en toda la muestra. Mientras que en algunos episodios vemos aumento de correlación, en otros vemos una disminución, etc. Nuestra materia prima son registros de EEG de pacientes, en donde cada paciente tiene una forma diferente de comportarse, lo cual explica en parte los hallazgos.

El patrón estacionario también se encontró en esta muestra de pacientes, aunado a lo reportado extensamente por nuestro laboratorio (Apablaza-Yvenes y cols., ; Arzate-Mena y cols., 2022; Marin-Garcia y cols., 2024; Müller y cols., 2011; Olguin-Rodriguez y cols., 2018; Rios-Herrera y cols., 2019). Diferentes colaboradores de nuestro laboratorio han reportado la aparición del patrón estacionario en diferentes estados fisiológicos y muestras de sujetos. Lo que parece indicar un estado del cerebro que se mantiene independientemente de las condiciones.

En el caso de la epilepsia, lo que el patrón estacionario probablemente nos esté diciendo es que el cerebro pierde su estado de sincronización antes de la crisis epiléptica para recuperarlo justo antes de que termine. Lo que no queda claro es si la recuperación de la sincronización es causa o consecuencia del fin de la crisis; se necesitan realizar más trabajos para determinarlo. Lo cual podría ser la continuación de este proyecto y otros de nuestro laboratorio. Hacer diseños experimentales que permitan separar la aparición y desaparición del patrón estacionario por un lado, y el inicio y término de las crisis epilépticas por otro, manipular ambos y de esta manera conocer mejor qué sucede en el patrón estacionario cuando se manipulan las variables fisiológicas.

CAPITULO 7

CONCLUSIÓN

El estudio de las crisis epilépticas mediante análisis de sus series de tiempo de trazos de EEG es sumamente complejo. El análisis visual que hace el médico epileptólogo tiene décadas de haber sido implementado, y es el que actualmente se utiliza para hacer abordaje clínico, con buenos resultados. El análisis mediante métodos matemáticos, como el que hemos presentado a lo largo de esta tesis, es más nuevo y aún no se ha llegado a un consenso sobre ello. Como hemos visto, los resultados son muy variables. Razón por la cual el análisis visual del clínico sigue siendo el método elegido para llevar el seguimiento del paciente epiléptico.

Los hallazgos encontrados en este trabajo no escapan de la heterogeneidad. Es una de las conclusiones principales a las que hemos llegado. Tenemos heterogeneidad casi en cada análisis que hicimos. Es decir, no encontramos un patrón estable que fuera seguido por todos o casi todos los pacientes y crisis. Lo cual no es sorpresa, ya que estuvimos trabajando con pacientes reales, con edad, ocupación, tiempo de evolución, etc., muy diferentes entre sí. Tal vez los únicos rasgos que compartan sean su nivel socioeconómico y que todos fueron tratados en el mismo centro hospitalario, por el mismo equipo de profesionales de la salud. De manera que resulta lógico que, como en otros trabajos de corte clínico, tengamos tanta variabilidad en los resultados.

Una manera de evitar la variabilidad es recolectar una nueva muestra de pacientes, controlando lo más posible las principales variables clínicas. Por ejemplo, podrían ser pacientes de 20 a 30 años de edad, con tiempo de evolución de la epilepsia de 5 a 10 años, con educación básica terminada, que sepan leer y escribir, que tengan un empleo estable, con el mismo tipo de epilepsia. Se podrían agregar más factores a controlar para hacer más específica la muestra. En caso de haber dificultad para reclutar la muestra, se podría hacer un estudio multicéntrico en hospitales de diferentes ciudades de Colombia y México. Un reto sería el nivel de logística y organización tan fino que se necesitaría para coordinar a tantos equipos, pero no es imposible.

Otra conclusión a la que llegamos en este trabajo es que no existe aún una forma idónea de analizar este tipo de datos. Como comentamos en las primeras secciones de este trabajo, otros grupos se han aproximado al tema a través del *phase-amplitude coupling*, otros a través de la sincronización, otros a través de la coherencia. Sin encontrar aún una medida que permita explicar y/o predecir las crisis con la misma eficacia que el juicio del clínico. En este sentido, nuestro trabajo refuerza la idea de que todavía se necesita seguir buscando esa metodología. Es necesario aclarar que el trabajo realizado no ha sido en vano, si no todo lo contrario, pues hemos provisto de una gran cantidad de análisis y una gran cantidad de evidencia que antes no existía. Si bien los resultados negativos no suelen ser preferidos en nuestra comunidad, sí que es necesario reportarlos, para que otros grupos de investigación los tengan en cuenta.

Una conclusión más es que las crisis epilépticas son un fenómeno extremadamente complejo, tanto del punto de vista médico como matemático. Se necesita un equipo multidisciplinario de médicos, enfermeros, técnicos, físicos, matemáticos, biólogos, fisiólogos, etc., como el que se creó para la realización de este trabajo, para poder proponer un diseño experimental adecuado y poder darles sentido a todos los hallazgos que se van encontrando.

Limitaciones y perspectivas

Una limitación importante del presente estudio radica en que se ha utilizado únicamente una medida de interrelación lineal. Es posible que las correlaciones cruzadas no lineales, evaluadas, por ejemplo, mediante la correlación de distancias o la información mutua, muestren un comportamiento cualitativamente diferente.

Por lo tanto, un análisis correspondiente podría proporcionar información relevante adicional sobre el fenómeno de las crisis epilépticas. La conclusión esencial de que las características dinámicas se imprimen en las desviaciones (o fluctuaciones) del patrón estacionario también abre nuevas vías para estudios posteriores. Dicha investigación podría llevarse a cabo considerando únicamente las matrices de diferencias (Apablaza-Yevenes y cols. 2024; Olguín-Rodríguez y cols. 2018) o, alternativamente, se podría centrar, por ejemplo, en variantes del Análisis de Componentes Principales, donde se consideran no solo los componentes correspondientes a los valores propios mayores, sino también los menores que puedan reflejar dichas desviaciones. Una receta para encontrar los componentes secundarios adecuados se puede encontrar en Müller y cols. 2005, 2006.

APÉNDICE A

MOMENTOS ESTADÍSTICOS

Algunas de las medidas de tendencia central y dispersión también se pueden llamar momentos estadísticos, en este trabajo principalmente utilizamos los siguientes:

- **Media (primer momento):** También conocida como promedio, se calcula sumando todas las observaciones y dividiendo el resultado por el número total de observaciones.
- **Mediana:** Después de ordenar de menor a mayor, o de mayor a menor todos los valores creando una serie, la mediana es el valor que se encuentra justo a la mitad de la serie. Si la cantidad de valores es par, la mediana será el promedio de los dos valores de enmedio de la serie. Si la cantidad es impar, la mediana será el valor de en medio de la serie.
- **Desviación Estándar (segundo momento):** Raíz cuadrada de la varianza. Mientras más grande sea la desviación estándar, mayor es la dispersión de las observaciones, y viceversa.
- **Asimetría o Sesgo (tercer momento):** Indica qué tanto los datos se agrupan hacia la derecha o la izquierda de la distribución.
 - **Asimetría > 0 :** La distribución está cargada o sesgada hacia la derecha.
 - **Asimetría < 0 :** La distribución está cargada o sesgada hacia la izquierda.
 - **Asimetría $= 0$:** La distribución es simétrica.
- **Curtosis (cuarto momento):** Es la medida de qué tan plana o puntiaguda es la distribución. Un resultado > 0 indica que la distribución es más picuda que una normal.
 - **Curtosis > 0 (leptocúrtica):** La distribución es más picuda que una normal.
 - **Curtosis < 0 (platicúrtica):** La distribución es más plana que una normal.
 - **Curtosis $= 0$ (mesocúrtica):** La distribución tiene la misma curtosis que una distribución normal.

APÉNDICE B

PRUEBAS DE SIGNIFICANCIA Y CORRECCIÓN POR MÚLTIPLES COMPARACIONES

La prueba U de Mann Whitney sirve para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas entre dos muestras que no cumplen parámetros de normalidad. El cálculo se hace de la siguiente manera (Kirk, 2008):

(1)

$$\Sigma R_1 + \Sigma R_2 = \frac{N(N+1)}{2}$$

donde

(2)

$$N = n_1 + n_2$$

El cálculo del parámetro U se realiza de la siguiente manera:

(3)

$$U(n_1, n_2) = \text{más chico} \left[\begin{array}{l} n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1+1)}{2} - \Sigma R_1 \\ n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2+1)}{2} - \Sigma R_2 \end{array} \right]$$

Para que sea estadísticamente significativo, el valor de U debe ser igual o menor al valor crítico.

REFERENCIAS

1. Ansari-Asl, K., Senhadji, L., Bellanger, J., & Wendling, F. (2006). On the predictability of epileptic seizures. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 74, 031916.
2. Apablaza-Yevenes, D. E., Corsi-Cabrera, M., Martinez-Guerrero, A., Northoff, G., Romaniello, C., Farinelli, M., Muñoz-Torres, Z. (2024). Stationary stable cross-correlation pattern and task specific deviations in unresponsive wakefulness syndrome as well as clinically healthy subjects. *Plos one*, 19 (3), e0300075.
3. Arzate-Mena, J. D., Abela, E., Olguín-Rodríguez, P. V., Ríos-Herrera, W., Alcauter, S., Schindler, K., Rummel, C. (2022). Stationary EEG pattern relates to large-scale resting state networks—an EEG-fMRI study connecting brain networks across time-scales. *NeuroImage*, 246, 118763.
4. Ashtiani, M. N., Ashtiani, M. N., & Oskoei, M. A. (2021). Cognitive perturbations affect brain cortical activity and postural control: An investigation of human eeg and motion data. *Biomedical Signal Processing and Control*, 69, 102955.
5. Bartolomei F, Wendling F, Régis J, Gavaret M, Guye M, y cols. Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2004; 61(1–3):89–104. [PubMed: 15451011]
6. Beggs, J. (2022). Addressing skepticism of the critical brain hypothesis. *Front. Comput. Neurosci.*, 16, 1 – 23.
7. Beggs, J., & Plenz, D. (2003). Neuronal avalanches in neocortical circuits. *J Neurosci.*, 23, 11167–11177.
8. Beggs, J., & Plenz, D. (2004). Neuronal avalanches are diverse and precise activity patterns that are stable for man hours in cortical slice cultures. *J Neurosci.*, 24, 5216–5229.
9. Beggs, J., & Timme, N. (2012). Criticality in large-scale brain fMRI dynamics unveiled by a novel point process analysis. *Front Physiol.*, 3, 163.
10. Beniczky S, Aurlen H, Brøgger JC, Hirsch LJ, Schomer DL, Trinka E, Pressler RM, Wennberg R, Visser GH, Eisermann M, Diehl B, Lesser RP, Kaplan PW, The Tich SN, Woo Lee J, Martins-da-Silva A, Stefan H, Neufeld M, Rubboli G, Fabricius M, Gardella E, Terney D, Meritam P, Eichele T, Asano E, Cox F, Emde Boas W, Mameniskiene R, Marusic P, Zárubová J, Schmitt FC, Rosén I, Fuglsang-Frederiksen A, Ikeda A, MacDonald DB, Terada K, Ugawa Y, Zhou D, Herman ST (2017). Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE – Second version. *Clinical Neurophysiology*, 128, 2334–2346.
11. Bohbot, V., Copara, M., Gotman, J., & Ekstrom, A. (2017). Low-frequency θ oscillations in the human hippocampus during real-world and virtual navigation. *NATURE COMMUNICATIONS*, 8, 1–7. 17.

12. Bruns A and Eckhorn R. Task-related coupling from high-to-low-frequency signals among visual cortical areas in human subdural recordings. *International Journal of Psychophysiology* 51 (2004) 97–116.
13. Cámpora NE, Mininni CJ, Kochen S, and Lew SE. Seizure localization using pre ictal phase-amplitude coupling in intracranial electroencephalography. *Scientific Reports* (2019) 9:20022.
14. Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT (2006). High Gamma Power Is Phase-Locked to θ Oscillations in Human Neocortex. *Science*. 313.
15. Casdagli, M. (1992). Chaos and deterministic versus stochastic non-linear modelling. *J. R. Statist. Soc. B*, 54, 303–328.
16. Chella, F., Pizzella, V., Zappasodi, F., & Marzetti, L. (2016). Impact of the reference choice on scalp EEG connectivity estimation. *Journal of neural engineering*, 13 (3), 036016.
17. Cohen, M. *Analyzing time series data: theory and practice*. Massachusetts Institute of Technology, 2014. pp. 535, 536.
18. Daume, J., Gruber, T., A.K.Engel, & Fries, U. (2017). Phase-amplitude coupling and long-range phase synchronization reveal frontotemporal interactions during visual working memory. *J. Neurosci.*, 37, 313–322.
19. Doldan, L., Buyatti, D., Farez, M., & Allegri, R. (2013). Frontal vs temporal lobe epilepsy: Personality traits and neuropsychological profile. *Neurology*, 80, P03.139.
20. Fein, G., Raz, J., Brown, F. F., & Merrin, E. L. (1988). Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 69 (6), 581–584.
21. Fell, J., Axmacher, N., & Haupt, S. (2010). From α to gamma: electrophysiological correlates of meditation-related states of consciousness. *Medical hypotheses*, 75 (2), 218–224.
22. Ferri R, Stam CJ, Lanuzza B, Cosentino FII, Elia M, y cols. Different EEG frequency band synchronization during nocturnal frontal lobe seizures. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115(5):1202–11. [PubMed: 15066546]
23. Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel Jr, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ilae) and the international bureau for epilepsy (ibe). *Epilepsia*, 46 (4), 470–472.
24. Fisher RS, Cross H, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Zuberi SM. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Documento - Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*, 58(4):522–530, 2017.

25. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):522–530, 2017.
26. Fisher RS, Cross H, D’Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, and Zuberi SM on behalf of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58(4):531–542, 2017.
27. Fosque, L., Williams-García, R., Beggs, J., & Ortiz, G. (2021). Evidence for quasicritical brain dynamics. *Phys. Rev. Lett.*, 126, 098101.
28. Fox, M., & Raichle, M. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8, 700–711.
29. Fraiman, D., Balenzuela, P., Foss, J., & Chialvo, D. (2009). Ising-like dynamics in large-scale functional brain networks. *Phys. Rev. E*, 79, 061922.
30. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, and Frackowiak RSJ (1993b). Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 13:5-14.
31. Gagliano L, Assia EB, Nguyenb DK, Rihanac S, Sawana M. Bilateral preictal signature of phase-amplitude coupling in canine epilepsy. *Epilepsy Research* 139 (2018) 123–128.
32. Gotman, J. (2011). A few thoughts on “what is a seizure?”. *Epilepsy Behav.*, 22, S2-S3.
33. Hughes, J. R. (1994). *Eeg in clinical practice*. Butterworth-Heinemann. Jerger, K., Netoff, T., Francis, J., Sauer, T., Pecora, L., Weinstein, S., & Schiff, S. (2002). Comparison of methods for seizure detection. In: Milton J, Jung P, eds. *Epilepsy as a dynamic disease*. Berlin: Springer-Verlag, 237—246.
34. Grigorovsky V, Jacobs D, Breton VL, Tufa U, Lucasius C, Marín del Campo J, Chinvarun Y, Carlen PL, Wennberg R and Bardakjian BL. δ -gamma phase-amplitude coupling as a biomarker of postictal generalized EEG suppression. *Brain communications* (2020). Page 2 of 16.
35. Grossman S., Stanley I. *Álgebra lineal*. Sexta edición. MacGraw-Hill, 2007. pp. 458-546
36. Guye M, Régis J, Tamura M, Wendling F, McGonigal A, Chauvel P, y cols. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2006; 129(pt 7):1917–28. [PubMed: 16760199].
37. Hegger R, Kantz H, and Schreiber T (1999). Practical implementation of nonlinear time series methods: The TISEAN package, *CHAOS* 9, 413.
38. Jalili M, Barzegaran E, and Knyazeva MG. Synchronization of EEG: Bivariate and Multivariate Measures. *IEEE Transactions On Neural Systems And Rehabilitation Engineering*, Vol. 22, No. 2, March 2014

39. Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmini A, Tassi L, Schomer D, y cols. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: indications, modalities, and techniques. *Epilepsia* 2016;57:1735–47.
40. Jiruska P, de Curtis M, Jefferys JGR, Schevon CA, Schiff SJ, and Schindler K. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses *J Physiol* 591.4 (2013) pp 787–797
41. Kirk RE. *Statistics* (2008). An introduction. Quinta edición. Thomson Wadsworth. Pp 124, 132.
42. Klaus, A., Yu, S., & Plenz, D. (2011). Statistical analyse support power law distributions found in neuronal avalanches. *PloS One*, 6, e19779.
43. Kramer MA and Cash SS. Epilepsy as a Disorder of Cortical Network Organization *Neuroscientist*. 2012 August ; 18(4): 360–372.
44. Kramer MA, Eden UT. Assessment of cross-frequency coupling with confidence using generalized linear models. *J Neurosci Methods* (2013). 30 October 2013, Pages 64-74.
45. Kreuz, T., Mormann, F., Andrzejak, R., Kraskov, A., Lehnertz, K., & Grassberger, P. (2007). Measuring synchronization in coupled model systems: a comparison of different approaches. *Physica D*, 225, 29–42.
46. Krishnan, S., & Athavale, Y. (2018). Trends in biomedical signal feature extraction. *Biomedical Signal Processing and Control*, 43, 41–63.
47. Kucewicz, M., Cimbalnik, J., & Worrell, G. A. (2024). High frequency oscillations in human memory and cognition: a neurophysiological substrate of engrams? *Brain*, 147, 2966–2982.
48. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, y cols. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77.
49. Lakatos P, Shah AS, Knuth KH, Ulbert I, Karmos G, Schroeder CE. An Oscillatory Hierarchy Controlling Neuronal Excitability and Stimulus Processing in the Auditory Cortex. *J Neurophysiol* 94: 1904–1911, 2005.
50. Laloux, L., Cizeau, P., Bouchaud, J.-P., & Potters, M. (1999). Noise dressing of financial correlation matrices. *Phys. Rev Lett*, 83, 1467 – 1470.
51. Lee S and L DK (2018). What is the proper way to apply the multiple comparison test? *Korean J Anesthesiol* 71(5): 353:360.
52. Lehnertz, K., Elger, C., Arnold, J., & Grassberger, P. (Eds.). (1999). *Chaos in brain?*, proceedings of the workshop, university of bonn, germany. World Scientific.
53. Linkenkaer-Hansen, K., Noxouline, V., Palva, J., & Ilmoniemi, R. (2001). Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. *J Neurosci.*, 21, 1370–1377.

54. Liu G, Slater N, Perkins A. Epilepsy: Treatment Options. *American Family Physician*. July 15, 2017. Volume 96, Number 2.
55. Llinas, R. (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science*, 242, 1654–1664.
56. Mann, K., Bäcker, P., & Röschke, J. (1993). Dynamical properties of the sleep eeg in different frequency bands. *International Journal of Neuroscience*, 73 (3-4), 161–169.
57. Mareike JH, Ewald N, Björn R (2019). Quantification of Phase-Amplitude Coupling in Neuronal Oscillations: Comparison of Phase-Locking Value, Mean Vector Length, Modulation Index, and Generalized-Linear-Modeling-Cross-Frequency-Coupling. *Frontiers in Neuroscience*; 13(573), 1-15.
58. Marín-García, A., Arzate-Mena, J. D., Corsi-Cabrera, M., Muñoz-Torres, Z., Olguín-Rodríguez, P., Rios-Herrera, W., Müller, M. (2024). Stationary correlation pattern in highly non stationary MEG recordings of healthy subjects and its relation to former eeg studies. *PLoS ONE*, 10, e0307378.
59. Maris E, Marieke van Vugt, Kahana M. Spatially distributed patterns of oscillatory coupling between high-frequency amplitudes and low-frequency phases in human iEEG. *NeuroImage* 54 (2011) 836–850.
60. van Mierlo PV, Papadopoulou M, Carrette E, Boon P, Vandenberghe S, Vonck K, Marinazzo D. Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization. *PRONEU-1339*.
61. Milton, J. P. E., J. (2003). *Epilepsy as a dynamic disease*. Springer Science Business Medias. Mormann, F., Kreuzer, T., Rieke, C., Andrzejaka, R., Kraskov, A., David, P., Lehnertz, K. (2005). On the predictability of epileptic seizures. *Clin. Neurophysiol.*, 116, 237–246.
62. Mormann F, Fell J, Axmacher N, Weber B, Lehnertz K, Elger CE, Fernández G (2005). Phase/amplitude reset and θ /Gamma interaction in the human medial temporal lobe during a continuous word recognition memory task. *Hippocampus* 15:000–000 (2005).
63. Müller, M., Baier, G., Galka, A., Stephani, U., & Muhle, H. (2005). Detection and characterization of changes of the correlation structure in multivariate time series. *Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 71 (4), 046116.
64. Müller, M., López-Jiménez, Y., Rummel, C., Baier, G., Galka, A., Stephani, U., & Muhle, H. (2006). Localized short-range correlations in the spectrum of the equal-time correlation matrix. *Phys. Rev E*, 74, 041119.
65. Nunez, P. L. (2010). Rest: a good idea but not the gold standard. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121 (12), 2177.

66. Müller, M., Baier, G., López-Jiménez, Y., Marín-García, A., Rummel, C., & Schindler, K. (2011). Evolution of genuine cross-correlation strength of focal onset seizures. *J. Clin. Neurophysiol.*, 28, 450-462.
67. Müller, M. F., Rummel, C., Goodfellow, M., & Schindler, K. (2014). Standing waves as an explanation for generic stationary correlation patterns in noninvasive EEG of focal onset seizures. *Brain connectivity*, 4 (2), 131–144.
68. Müller, M., Caporro, M., Gast, H., Pollo, C., Wiest, R., Schindler, K., & Rummel, C. (2020). Linear and nonlinear interrelations show undamentally distinct network structure in pre-ictal intracranial eeg of epilepsy patients. *Hum. Brain Mapp.*, 41, 467—483.
69. Olguín-Rodríguez, P. V., Arzate-Mena, J. D., Corsi-Cabrera, M., Gast, H., Marín-García, A., Mathis, J., others (2018). Characteristic fluctuations around stable attractor dynamics extracted from highly nonstationary electroencephalographic recordings. *Brain connectivity*, 8 (8), 457–474.
70. Ortiz Giraldo B, Naranjo Atehortúa LF, Cornejo Ochoa JW, Solarte Mila RA. Características clínicas, electroencefalográficas e imagenológicas de adultos con epilepsia del lóbulo temporal del Programa de Epilepsia de la Universidad de Antioquia: estudio descriptivo-retrospectivo en Medellín 2008-2012. *Acta Neurol Colomb.* 2017; 33(4): 214-218.
71. Osterhage H And Lehnertz K. Nonlinear Time Series Analysis In Epilepsy. *International Journal Of Bifurcation And Chaos*, Vol. 17, No. 10 (2007) 3305–3323.
72. Palus, M. (1996). Nonlinearity in normal human eeg: cycles, temporal asymmetry, nonstationarity and randomness, not chaos. *Biol. Cybern.*, 75, 389—396.
73. Penny WD, Duzel E, Miller KJ, Ojemann JG. Testing for nested oscillation. *Journal of Neuroscience Methods* 174 (2008) 50–61.
74. Petermann, T., Thiagarajan, T., Lebedev, M., Nicolelis, M., Chialvo, D., & Plenz, D. (2009). Spontaneous cortical activity in awake monkeys composed of neuronal avalanches. *Proc Natl Acad Sci*, 106, 15921–15926.
75. Pijn, J., Velis, D., & van der Heyde MJ, M. (1997). Nonlinear dynamics of epileptic seizures on basis of intracranial eeg recordings. *Brain Topogr.*, 9, 249—270.
76. Plerou, V., Gopikrishnan, P., Rosenow, B., Nunes-Amaral, L., Guhr, T., & Stanley, H. (2002).
77. Random matrix approach to cross correlations in financial data. *Phys. Rev E*, 65, 066126.
78. Plerou, V., Gopikrishnan, P., Rosenow, B., Nunes-Amaral, L., & Stanley, H. (1999). Universal and nonuniversal properties of cross correlations in financial time series. *Phys. Rev Lett*, 83, 1471-1474.

79. Ponten SC, Bartolomei F, Stam CJ. Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118(4):918–27. [PubMed: 17314065].
80. Puentes-Mestril, C., Roach, J., Niethard, N., Zochowski, M., & Aton, S. (2019). Brain work and brain imaging. How rhythms of the sleeping brain tune memory and synaptic plasticity, 42, 1-14.
81. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
82. Raichle, M. (2006). The brain's dark energy. *Science*, 314, 1249–1250.
83. Raichle, M., & Mintun, M. (2006a). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 449–476.
84. Raichle, M., & Mintun, M. (2006b). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 449–476.
85. Raichle, M. (2011). The resTLEss brain. *Brain Connect.*, 1, 3-12.
86. Ríos Herrera WA (2017). Desarrollo de métodos multivariantes para el estudio de dinámicas complejas. Tesis de doctorado. Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
87. Rios-Herrera, W., Olguín-Rodríguez, P., Arzate-Mena, J., Corsi-Cabrera, M., Escalona, J., Marín-García, A., Müller, M. (2019). The influence of eeg references on the analysis of spatio-temporal interrelation patterns. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 941.
88. van Rossum, G., & Drake, F. L. (2009). *Python 3 Reference Manual*. Scotts Valley, CA: CreateSpace.
89. RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>.
90. Rugg MD, Nagy ME. 1989. Event-related potentials and recognition memory for words. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72:395–406.
91. Ruihua Zhang, Ye Ren, Chunyan Liu, Na Xub, Xiaoli Li, Fengyu Cong, Tapani Ristaniemi, YuPing Wanga. Temporal-spatial characteristics of phase-amplitude coupling in electrocorticogram for human temporal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 128 (2017) 1707–1718.
92. Ruiz-García M, Alonso-Vanegas MA, Pérez-Reyes SP, Quiñones-Canales G, Rodríguez-Leyva I, Martínez-Rodríguez HR y Barragán-Pérez E. Guía clínica. Evaluación prequirúrgica en epilepsia refractaria. *Rev Mex Neuroci.* 2019;Supp 20(3):117-123.
93. Rummel, C., Baier, G., & Müller, M. (2007). The influence of static correlations on multivariate correlation analysis of the eeg. *Journal of neuroscience methods*, 166 (1), 138–157.
94. Rummel, C. (2008a). Quantification of intra- and inter-cluster relations in nonstationary and noisy data. *Phys. Rev E*, 77, 016708.

95. Rummel, C., Müller, M., & Schindler, K. (2008b). Data-driven estimates of the number of clusters in multivariate time series. *Phys. Rev E*, 78, 066703.
96. Sadaghiani, S., & Kleinschmidt, A. (2016). Brain networks and α -oscillations: Structural and functional foundations of cognitive control. *Trends Cogn. Sci.*, 20, 805-817.
97. Samiee S, Lévesque M, Avoli M, and Baillet S. Phase-Amplitude Coupling and Epileptogenesis in an Animal Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy *Neurobiol Dis.* 2018 June ; 114: 111–119.
98. Sarbadhikari, S., & Chakrabarty, K. (2001). Chaos in the brain: a short review alluding to epilepsy, depression, exercise and lateralization. *Medical Engineering & Physics*, 23, 447-457.
99. Schindler, K., Leung, H., Elger, C., & Lehnertz, K. (2007). Assessing seizure dynamics by analysing the correlation structure of multichannel intracranial eeg. *Brain*, 130, 65–77.
100. Schindler K, Amor F, Gast H, Müller M, Stibal A, Mariani L, y cols. Peri-ictal correlation dynamics of high-frequency (80–200 Hz) intracranial EEG. *Epilepsy Res.* 2010; 89(1):72–81. [PubMed: 20004556].
101. Seek M, Koessler L, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumgartner C, He B, Beniczky S. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clinical Neurophysiology* 128 (2017) 2070–2077.
102. Stafstrom CE and Carmant L. *Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists.* Cold Spring Harb Perspect Med 2015.
103. Stam, J. (2005). Nonlinear dynamical analysis of eeg and meg: review of an emerging field. *Clin. Neurophysiol*, 116, 2266—2301.
104. Stepien, R. (2002). Testing for non-linearity in eeg signals of healthy subjects. *Acta Neurobiol.*, 62, 277—281.
105. Tagliazucchi, E., Balenzuela, P., Fraiman, D., & Chialvo, D. (2012). Criticality in large-scale brain fmri dynamics unveiled by a novel point process analysis. *Front Physiol.*, 3, 15.
106. Tatum WO, 2019. *Atlas of Artifacts in Clinical Neurophysiology.* USA. Springer Publishing Company.
107. The Mathworks Inc., Matlab, R2020b, 2020.
108. Theiler, J., & Rapp, P. (1996). Re-examination of the evidence for low-dimensional, nonlinear structure in the human electroencephalogram. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, 98, 213—222.
109. Tononi, G., & Edelman, G. M. (1998). Consciousness and complexity. *Science*, 282 (5395), 1846–1851.
110. Tononi, G. (2004). An information integration theory of consciousness. *BMC neuroscience*, 5, 1–22.

111. von Stein, A., & Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range α/θ synchronization. *Int. J. Psychophysiology*, 38, 301-313.
112. Tort ABL, Kramera MA, Thorn C, Gibson DJ, Kubota Y, Graybiel AM, Kopella NJ (2008). Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *PNAS*, 105(51), 20517–20522.
113. Tort ABL, Komorowski R, Eichenbaum H, Kopell N (2010). Measuring Phase-Amplitude Coupling Between Neuronal Oscillations of Different Frequencies. *J Neurophysiol* 104: 1195–1210.
114. Velasco-Monroy AL, Guzmán-Jiménez D, Sánchez-García L y Saucedo-Alvarado P, 2019. Estudio multidisciplinario para seleccionar el tipo de epilepsia. En Velasco-Monroy AL, 2019. *Epilepsia. Un punto de vista iberoamericano*. Editorial Alfil. México. Pp. 147-155.
115. Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Bourien J, Chauvel P. Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain*. 2003; 126(pt 6):1449–59. [PubMed: 12764064].
116. Wang Z. y Mengoni P. Seizure classification with selected frequency bands and EEG montages: a natural language processing approach. *Brain Informatics* (2022) 9:11.
117. West, S., Nevitt, S. J., Cotton, J., Gandhi, S., Weston, J., Sudan, A., Newton, R. (2019). Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(6).
118. W.L.Shew, Yang, H., Petermann, T., Roy, R., & Plenz, D. (2009). Neuronal avalanches imply maximum dynamic range in cortical networks at criticality. *J. Neurosci.*, 29, 15595–15600.
119. W.L.Shew, Yang, H., Yu, S., Roy, R., & Plenz, D. (2011). Information capacity and transmission are maximized in balanced cortical networks with neuronal avalanches. *J. Neurosci.*, 31, 55–63.
120. W.L.Shew, & Plenz, D. (2013). The functional benefits of criticality in the cortex. *The Neuroscientist*, 19, 88–100.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

POSGRADO EN CIENCIAS

Cuernavaca, Mor., a 27 de abril de 2026

DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO
COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada: Caracterización cuantitativa de la evolución temporal de la red funcional durante la transición peri-ictal en registros electroencefalográficos intra y extracraneales de pacientes de epilepsia focal de lóbulo temporal que presenta el M. en C. Alan Vicente Carrillo Peña (10036943) para obtener el título de Doctorado en Ciencias.

Director de tesis: Dr. Wady Alexander Ríos Herrera

Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dra. Lorena Díaz González CInC – UAEM	APROBADO	
Dra. Antonio Daniel Rivera López CInC – UAEM	APROBADO	
Dra. José Daniel Arzate Mena. CInC – UAEM	APROBADO	
Dr. Antonieta Martínez Guerrero Facultad de Medicina – UNAM	APROBADO	
Dra. Alberto Isaac Aguilar Hernández CInC – UAEM	APROBADO	
Dra. Paola Vanessa Olguín Rodríguez CInC – UAEM	APROBADO	
Dr. Wady Alexander Ríos Herrera Facultad de Psicología - UNAM	APROBADO	





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

ALBERTO ISAAC AGUILAR HERNÁNDEZ | Fecha:2026-06-03 21:20:12 | FIRMANTE

dBOW2r8tEcFRRLMsGpfaVG+du9+9OY5xUI3aXmSJkResXGWyC5FOh7Guuqrb/hW+Wboo03BVv4YvGifvWcM5JZm9eFuzC/Mtkc3dOrlhRG6fEHM9ULLZZ4YW4O7WLuZ9
XTkSmWCzfs1kSn0OllpSpvU+YnNpUg/4HMH7CnXWTz1bFOVJhFBkgSO809WYgSlEVZG3EjUFHPK4sXokNCRKdsqwpCLNuBMcXE+EUHWHpBHg7FFDcZY2EMScikNGFbta
4EON4NKMwLfcER72BDNBKoB45eldX1aldPKtsSifuw3PQdt/X6h4FjkJJOSyNhMiQ7LO+VLr0jhMiGddBFyfg==

PAOLA VANESSA OLGUIN RODRIGUEZ | Fecha:2026-06-03 21:29:43 | FIRMANTE

SVzmGuqniTqZ/099g2fQXtreFeuvVEgZ7I08zLoX90Rt3BQL3D1iWcfwR8UlehvuY+QrKKwgFbeZrXbFv1nRjHbEyk9PPJL2uw0/43g/Ywkv850ILY65pISwflqOUkOx4Y5qRTbflj
gca522J89YtYaoOGWq3S46d+MalQfLRpDHE4LVQQJ4PGFR2xgD77hodEjNqNyVHvrwkbEY4ijHMsWgjiU4mMxwvtYfiPqJ9Fm9B/QtW07yaOG8IFnq+Wg8P49vgTR6EsZd0nDt
5NsH09nXfVpt0vVkyY82KznViH7WcuGYagn1178jMgBRTBxlvfIKT1wDfKkp5KEf5W4A==

ANTONIO DANIEL RIVERA LOPEZ | Fecha:2026-06-03 21:36:01 | FIRMANTE

k2O6UT3e5MHlncfWDqOa1Yqh0f9erSmwsCOijKspN9vIvB7llclSh3RcnYK9mcNZB0nxb+Hp19f5FtLHCV/YeJ40HYNjgiwiXFeLSjxnok/bh210uSGIkX+SC02YLBzPejdWDWVoC
z6u6MHDqKyXfXOHZgkyB7aYMeBXZ+Qd2WHfIR57ovrWZWaaL27hwHEE4lQHdWVb0Z+palIWSp/zjgEfOgsBSW+MNAksYW4JTA7rK8V73Zk36fCT7/WEDGhG7YEofNO/R
HlqkOUFuMk6oDSi+u7fqMft1Shmv2elgbk5abU4VJEV2iqo8oPQuKJrdJ8n4kdQRyONaPP6LQ==

ANTONIETA MARTÍNEZ GUERRERO | Fecha:2026-06-03 22:13:08 | FIRMANTE

b7H7HOCrE7vigrDPT92E4nM0E1ZmZ67qYTqMMCxUUWFr/EstkyYziWRjaNdhwwl2hmAoSc3J/Wy0A67ws/hshDrIxxMYXEhKdaDgkZzzJJkUcpPK+tuY7sWfX6qKFGLrsLDcWiu
ir2ag24Tlrv/UptQcfn+4nBTEE9RIyeaJVzheKdXVRBn0nVGy6rGcdhxx07fEkge1oXp4ApZEyQVV++kjQM+Pd7iyJF1FOgE+fwWQr8EVsHZ9E4AflApdaWZ+FfAeyiYDbAMVZJ
GnPY2VUblWajCBRTQP8rtdeH3xfn+li4V2yexy2D3oSgfw7MFVMK0dz7h7udcyHsQojA==

LORENA DIAZ GONZALEZ | Fecha:2026-06-04 13:29:50 | FIRMANTE

WoS1ziQJmLlWphrIdS5Y0QS+7ao8rPgbQvRuXLVYYTgPvzLLDCDsRNxVWoiidafliq2DVLepdG9dCrG4Sx4jrSa+qKDldnwqqlagTCmKwow/HZzE1TEQSAAKIJJ8RqyDcYZMT9
GZA8GRJmuto8E8h/Ono4+6oZqLwWA76l1djSgbmD5eH7JOGMxT9Os7BAUtyddy1HlzHVuhjNWnoQdtqJHUVpQMI+rIoyhgT9k8HLHMeha5Pi68dDfxLu4LGLQy/Twz8p1DrvQC
zjc62Y0bXhO8ux4HlyxO+la+Hr/0KCXBaxxO0Sd9BXTHPY8Bl+e8AtIHZ6HLxpSUHrxDyiJHQ==

JOSE DANIEL ARZATE MENA | Fecha:2026-06-07 19:05:31 | FIRMANTE

ROpdyMoGHG+xpww8/9G95/21TJ2hM/ZcSYM54WfueO5wqyP2t99QRuHwqU4CvwEmnX6c9jX74DuPLaZqMd1tPD3AhNGF4OoWWz3iBBxhtcvT6ZM1Vqc+jZtRnh4gbrs0Etm
JjiWw09JH28T95l7eEyhbLVix15f/5YgOp95kGiBOGe2QWwGkKw04U9EVLq8XTrJJVgaaugPdBBQrjrm8SzCruc8CxcuH4HR95JOjFZ+Ci8Uq3hlgpCfkiCiyOeUr/QWyYreKzfjBSAy
ytlv2Jtn9zh3DERfhD7VCiCpJVDUy1h1Zf32HrGw+P+jxsUVmjZfBuyQm7DhXqm1STwRUA==

WADY ALEXANDER RÍOS HERRERA | Fecha:2026-06-08 20:47:46 | FIRMANTE

PeV7MKqvujON9wGgrhVjzWLuhM/pXK+JYk5wIDGMQHBIFGRJrMQsgyBmlMA1PS7Fg20bn2y7rCfDy5FAmKbfrIRI7Nvm54F/9ht1Mal5gen56pjQdNhb8wcr6lJJ1HEc4owkyK3Mv
qx3j8D9aRo1sZ+VdJEEUq7aT/S8F/P+ZreHpXQbvKgAF5m3CHbVdcQ87Aglqq/bCfNzUPb7BSIX4m8lKeYu3z0EYAQTyqK9erGDwOVjHsmzvX52tM4sn80yD7DvYY7v79kmD+j
Hc7xOUZK5pHoUXnYpkoV/58T+NuW8GDmSaFU3Yv6M9FP9GI08q0P+SiLjtxc7ji9+V05w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



dzes97GCq

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/E5SoVJlYtcSDRLyU6FvDdooJdXbQbKk9>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029