



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN  
FACULTAD DE INGENIERÍA

# APOYO AL DIAGNÓSTICO DE DEPRESIÓN MEDIANTE ANÁLISIS DE SEÑALES DE EEG Y HERRAMIENTAS DE APRENDIZAJE AUTOMATIZADO

*Tesis para optar al Grado de Magíster en Ciencias de la Computación*



**Constanza Valeria Greig Arellano**

Abril 2022  
Concepción, Chile

**Profesora Guía: Dra. Pamela Guevara Alvez**

**Profesor Co-guía: Dr. Esteban Pino Quiroga**



## Abreviaciones

- BDI: *Beck's Depression Inventory*. Inventario de Depresión de Beck.
- CD: *Correlation Dimension*. Dimensión de correlación.
- CIDI: *Composite International Diagnosis Interview*. Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta.
- CNN: *Convolutional Neural Network*. Redes neuronales convolucionales.
- CO-C: *CO-Complexity*. Complejidad CO.
- DFA: *Detrended Fluctuation Analysis*. Análisis de Fluctuaciones sin Tendencias. Aumento de gradiente.
- DSM-V: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health*. Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales. Quinta edición.
- DSM-IV: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health*. Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales. Cuarta edición.
- EEG: Electroencefalograma.
- FFT: *Fast Fourier Transform*. Transformada Rápida de Fourier.
- FONASA: Fondo Nacional de Salud.
- GNB: *Gaussian Naive Bayes*. Naive Bayes Gaussiano.
- GV: *Gradient Boost*.
- GP: *Gaussian Process*. Proceso Gaussiano.
- HFD: *Higuchi Fractal Dimension*. Dimensión Fractal de Higuchi.
- IHME: *Institute for Health Metrics and Evaluation*. Instituto de Métricas y Evaluación de Salud.
- KNN: *K-Nearest Neighbors*. K- Vecinos más Cercanos.
- LE: *Lyapunov Exponent*. Exponente de Lyapunov.
- MLP: *Multi Layer Perceptron*. Perceptrón multicapa.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.

- OQ-45: *Outcome Questionnaire 45*. Cuestionario de Efectividad de la Psicoterapia 45.
- PCA: *Principal Component Analysis*. Análisis de Componentes Principales.
- PHQ: *Patient Health Questionnaire*. Cuestionario de Salud del Paciente.
- RF: *Random Forest*. Bosques aleatorios.
- SL: *Synchronization Likelihood*. Probabilidad de Sincronización.
- SMOTET: *Synthetic Minority Oversampling Technique*. Técnica de Muestreo Sintético de Minorías.
- STAI: *State-Trait Anxiety Inventory*. Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo.
- SVM: *Support Vector Machines*. Máquinas de Vectores de Soporte.
- TDF: Transformada Discreta de Fourier.



## *Resumen*

El presente trabajo de tesis desarrolla un modelo de aprendizaje automatizado, *machine learning*, que mediante las características entregadas por el EEG, sirve para apoyar el diagnóstico de la depresión. Asimismo, se aporta al estado del arte, realizando un análisis de un mayor número de canales del electroencefalograma y enfatizando cuáles sirven para discernir de mejor manera entre tipos de sujetos. Para este análisis se utiliza un subconjunto de la base de datos obtenida desde "Patient Repository for EEG Data + Computational Tools", correspondiente al proyecto *Brain Rest* (código d003). Los datos utilizados están compuestos por las señales de EEG de 60 electrodos de 114 sujetos, de los cuales 43 son sujetos con depresión (31 de ellos mujeres) y 71 son de control (40 mujeres).

Se desarrollan dos modelos de clasificación, primero uno simplificado, donde solo se consideró el promedio de las bandas de las frecuencias alfa, beta, delta, theta y gamma; omitiendo la espacialidad de los datos. Luego, se aplicó un modelo más complejo, que considera un análisis estadístico y de teoría de información de las bandas de frecuencia por canal de EEG. En este análisis se evalúan 506 características del EEG, identificando 15 que presentan más diferencia entre los grupos de estudio de depresivos y de control, y seleccionando finalmente 6 que sirven para apoyar el diagnóstico de depresión (dimensión de correlación en T7, P3,O1, PO3, FcZ y alfa en CP4). Para la clasificación se prueban los algoritmos de máquinas de vectores de soporte, bosques aleatorios y aumento de gradiente. Los hiperparámetros de los clasificadores son definidos mediante validación cruzada. El modelo simplificado desarrollado inicialmente obtuvo una exactitud balanceada del 80 % aplicando el clasificador de aumento de gradiente.

Este trabajo concluye que un análisis exhaustivo de las características del EEG permite una mejor clasificación, apoyando de mejor manera el diagnóstico de depresión. Se obtuvo una exactitud balanceada del 91 % utilizando como clasificador las máquinas de vectores de soporte y las características de dimensión de correlación del canal T7 y potencia de la banda alfa del canal CP4. Por tanto, mediante el análisis de las características del EEG fue posible mejorar la clasificación en un 11 %, donde se falló en diagnosticar solo a dos sujetos, uno depresivo y otro de control. Los trabajos similares analizados varían entre un 72 % y un 93 % de exactitud en la clasificación.

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Marco Teórico</b>	<b>3</b>
2.1. Trastornos Depresivos	3
2.1.1. Inventario de Depresión de Beck y otros Instrumentos de Apoyo al Diagnóstico de la Depresión	7
2.2. Procesamiento de señales y electroencefalograma	10
2.2.1. Posicionamiento de electrodos 10-20	14
2.3. Técnicas de aprendizaje automatizado	19
2.4. Técnicas de selección de características y reducción de dimensionalidad	24
2.5. Estudios previos	25
<b>3. Objetivos de Estudio</b>	<b>33</b>
3.1. Hipótesis	33
3.2. Objetivo General	34
3.3. Objetivos Específicos	34
<b>4. Materiales y Métodos</b>	<b>35</b>
4.1. Datos Disponibles	35
4.2. Análisis de señales	37
4.3. Desarrollo de Modelos	51
4.3.1. Desarrollo de un modelo de aprendizaje automatizado	51
4.3.2. Estudio de canales y características	55
4.3.3. Desarrollo de un modelo predictivo mejorado	56
<b>5. Experimentos y Resultados</b>	<b>57</b>
5.1. Desarrollo del modelo predictivo	57
5.2. Estudio de canales	61
5.2.1. Estimación de las características de la señal	61
5.2.2. Selección de Características	64
5.2.3. Desarrollo de un modelo predictivo mejorado	70
<b>6. Conclusiones y Trabajo Futuro</b>	<b>75</b>
6.1. Discusión	75
6.2. Conclusiones	76

Índice general	v
6.3. Trabajo Futuro . . . . .	77
<b>Referencias</b>	<b>79</b>



# Índice de tablas

2.1.1.Ranking de las causas más comunes de años vividos con discapacidad en Chile. Adaptado <i>The Institute for Health Metrics and Evaluation</i> 2017 [13] . . . . .	6
2.1.2.Denominaciones eliminadas y agregadas del BDI-I al BDI-II. Fuente: Adaptado de Aaron T. Beck et al. 1996 [24] . . . . .	8
2.1.3.Modificaciones principales realizadas del BDI-I al BDI-II. Fuente: Adaptado de Aaron T. Beck et al. 1996 [24] y Aaron T. Beck et al. 1961 [20] . . . . .	8
2.2.1.Características de las ondas cerebrales. Adaptado de distintas fuentes [5] [27] [31] [32] [33]. . . . .	13
2.5.1.Resumen investigaciones de interés. Se detallan autores, año de publicación, número de sujetos que utilizan en el estudio donde <i>D depresivos</i> , <i>M mujeres</i> , características de análisis y exactitud obtenida. El superíndice EEG se aplica cuando los trabajos obtuvieron más de una exactitud para distinguir el resultado obtenido al utilizar solo características del electroencefalograma. . . . .	31
4.1.1.Distribución de sujetos de base de datos disponible . . . . .	36
4.1.2.Principales estadísticas de la edad de los participantes según grupo . . . . .	36
4.1.3.Principales estadísticas de los puntajes BDI obtenidos según grupo . . . . .	37
4.1.4.Principales estadísticas de los puntajes STAI obtenidos según grupo . . . . .	37
4.2.1.Intervalos de frecuencias . . . . .	38
4.2.2.Estadísticos potencia de las bandas de frecuencia . . . . .	39
4.2.3.Valores mínimos y máximos de la potencia de frecuencia de bandas . . . . .	39
5.1.1.Resultados de cada clasificador . . . . .	58
5.1.2.Información componentes principales . . . . .	59
5.1.3.Resultados de cada clasificador aplicando PCA y SMOTET . . . . .	60
5.2.1.Indicadores de características seleccionadas por análisis estadístico . . . . .	66
5.2.2.Resumen de características seleccionadas . . . . .	67
5.2.3.Resumen de canales seleccionados . . . . .	68
5.2.4.Resumen de características según método de selección . . . . .	70
5.2.5.Balanced accuracy of selected features by classifier . . . . .	72
5.2.6.Mejores resultados clasificación según método y características . . . . .	72
5.2.7.Promedio desempeño clasificadores . . . . .	73

# Índice de figuras

2.1.1.Prevalencia Depresión en los últimos 12 meses por sexo y rango etario en Chile. Adaptado de la Encuesta Nacional de Salud (2018) [2] . . . . .	6
2.2.1.Imagen de examen de electroencefalograma. . . . .	10
2.2.2.Señal original y señal filtrada utilizando un filtro de frecuencia paso bajo y paso alto. . . . .	12
2.2.3.Ejemplos análisis de señales de EEG. . . . .	13
2.2.4.Plano sagital y sentido coronal. Fuente: Manual de laboratorio de fisiología, 6e; 2015. McGraw-Hill Education [31]. . . . .	15
2.2.5.Lóbulos Cerebrales. Fuente: Neuroanatomía texto y atlas, 4e; 2015. McGraw-Hill Education [36]. . . . .	15
2.2.6.Posicionamiento de 23 electrodos según métodos 10-20. Fuente: Manual de Sistema de Posicionamiento 10-20, TCT 2012 [34]. . . . .	17
2.2.7.Posicionamiento de 64 electrodos según métodos 10-20 extendido. Fuente: Grabner et al. 2012 [37]. . . . .	18
2.3.1.Ejemplo SVM para clasificar pacientes depresivos y de control usando dos dimensiones Puntaje BDI y Puntaje STAI. La clase 0 corresponde a los sujetos de control, graficados por círculos, y la clase 1 a los pacientes depresivos, graficados por cuadrados, según la clasificación del modelo. . . . .	21
2.3.2.Ejemplo árbol de decisión para clasificar entre sujetos de control y pacientes depresivos. . . . .	22
2.3.3.Clústers formados aplicando <i>k-means</i> con distintos valores de $k$ . . . . .	23
2.5.1.Principales biomarcadores digitales estudiados. Fuente: Adaptado de Soares de Aguiar Neto (2019) [7]. . . . .	26
4.1.1.Distribución puntajes BDI. En celeste los sujetos de control y en verde los sujetos depresivos. . . . .	37
4.1.2.Distribución puntajes STAI según puntaje BDI . . . . .	38
4.2.1.Gráfico comparación voltaje de bandas alfa según sujetos de estudio . . . . .	40
4.2.2.Promedio onda alfa por sujetos según sexo . . . . .	41
4.2.3.Gráfico comparación voltaje de bandas beta según sujetos de estudio . . . . .	42
4.2.4.Promedio onda beta por sujetos según sexo . . . . .	43
4.2.5.Gráfico comparación voltaje de bandas delta según sujetos de estudio . . . . .	44
4.2.6.Promedio onda delta por sujetos según sexo . . . . .	45

4.2.7. Gráfico comparación voltaje de bandas theta según sujetos de estudio	46
4.2.8. Promedio onda theta por sujetos según sexo	47
4.2.9. Gráfico comparación voltaje de bandas gamma según sujetos de estudio	48
4.2.10. Promedio onda gamma por sujetos según sexo	49
4.3.1. Pasos del método a aplicar	53
4.3.2. Matriz de confusión	54
5.1.1. Matriz de confusión clasificadores	59
5.1.2. Matriz de confusión clasificadores aplicando PCA y SMOTET	60
5.2.1. Evolución de la dimensión de correlación según la variación de <i>embedding</i> donde cada color representa el canal de un paciente.	62
5.2.2. Evolución de la dimensión de fractal de Higuchi según la variación de <i>kmax</i> donde cada color representa el canal de un paciente.	63
5.2.3. Evolución de la entropía muestral según la variación de <i>embedding</i> , donde cada color representa el canal de un paciente	63
5.2.4. Posicionamiento de electrodos según canales seleccionados. En círculo se muestran los canales seleccionados por el análisis estadístico, en cuadrado los correspondientes a información mutua y en triángulo los canales que se repiten para ambos métodos	69
5.2.5. Exactitud balanceada de las características según clasificador	71
5.2.6. Matriz de confusión clasificadores con característica cd- T7, alfa-CP4 y sexo	73

# Capítulo 1

## Introducción

La depresión es uno de los trastornos psiquiátricos que presentan mayor interés para los investigadores dada su alta prevalencia en la población mundial y nacional [1] [2]. Además, dada la actual contingencia sanitaria global, los diagnósticos de depresión y ansiedad han ido aumentando, y se espera que esta tendencia se mantenga [3].

En el último tiempo, los diagnósticos de depresión han sido cuestionados, puesto que se considera que los criterios utilizados no logran captar las condiciones particulares de cada paciente, y pueden llegar a generalizar los síntomas, sin considerar posibles traumas o circunstancias atenuantes, provocando un sobrediagnóstico [4]. Luego, identificar este trastorno resulta subjetivo y es necesario encontrar un método que ayude a diagnosticar esta enfermedad de manera evaluable, utilizando herramientas cuantitativas.

El cerebro es de los órganos más importantes para el funcionamiento del cuerpo humano y su complejidad es tal, que al día de hoy aún no se conoce la totalidad de su funcionamiento y cada día se presentan nuevos descubrimientos. Su funcionamiento está ligado a las principales funciones del cuerpo humano, desde el sistema musculoesquelético y nervioso hasta el uso de nuestras facultades mentales como el raciocinio y las emociones [5]. El procesamiento de las emociones humanas, asociadas a la depresión, se encuentra vinculado al sistema límbico, el cual forma parte del cerebro. Luego, se considera que el estudio de señales cerebrales, obtenidas mediante el análisis del electroencefalograma, resulta un campo de estudio atractivo que puede aportar al diagnóstico de la depresión [6]

[7]. Este trabajo se centra en el estudio de estas señales para apoyar el diagnóstico de la depresión.

Este trabajo se divide en tres secciones, donde primero se implementa un modelo de aprendizaje automatizado general. Luego, se realiza un análisis de los canales y características del EEG, identificando canales y características relevantes para el apoyo al diagnóstico, para culminar con un nuevo modelo de aprendizaje automatizado que utiliza lo aprendido en la segunda sección. Al finalizar este análisis se identifican ciertas características del electroencefalograma que otorgan mayor información para un diagnóstico de la depresión, así como también se identifica una zona del cerebro que presenta diferencias entre sujetos depresivos y de control. Al desarrollar el modelo de entrenamiento supervisado se confirma que un análisis exhaustivo de las características permite mejorar la clasificación de sujetos entre sujetos depresivos y de control. Se obtuvo en el último modelo una exactitud balanceada del 91 %, fallando solo en la clasificación de dos pacientes.

Este informe se organiza de la siguiente manera. Primero, se realiza una revisión del estado del arte sobre el estudio de la depresión, las señales cerebrales y cómo estas se han utilizado para apoyar el diagnóstico de la depresión. A continuación, se detallan los objetivos de la investigación y se presentan los datos a analizar. Posteriormente, se describe la metodología aplicada, para finalizar con los resultados del estudio y sus conclusiones.

## Capítulo 2

### Marco Teórico

#### 2.1. Trastornos Depresivos

La depresión es un desorden neurológico y psiquiátrico caracterizado por una pérdida de ánimo e interés general, que en los casos más extremos puede conducir al suicidio. Sus principales síntomas son la tristeza, pérdida de interés, baja autoestima, falta o exceso de apetito, cansancio generalizado, entre otros [8]. Además, muchas veces está acompañada por trastornos del sueño y ansiedad, por lo que presenta una alta comorbilidad con los trastornos ansiosos. La depresión puede catalogarse en función de sus síntomas, persistencia de estos, y las causas gatillantes. La quinta edición del Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) [9] define distintos tipos de trastornos depresivos. Entre ellos el trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo, el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inducido por sustancias o medicamentos, trastorno depresivo debido a otra afección médica y otros trastornos depresivos que no se acogen a ninguna de las categorías antes mencionadas. Al momento de diagnosticar un trastorno depresivo, el profesional puede realizar especificaciones, tales como si el trastorno se presenta con ansiedad, catatonia, características psicóticas o si es estacional. Además, el profesional puede especificar la gravedad de los síntomas y del cuadro depresivo, según el número de síntomas que el paciente presente. En todos los trastornos antes mencionados no se consideran aquellos pacientes que presentan

episodios depresivos junto con episodios maniacos; es decir, pasan de un estado de ánimo bajo, sin energías, a uno hiperactivo con una notoria mejora anímica [8]. Estas personas son catalogadas dentro del trastorno bipolar, por lo que su estudio y caracterización suele ser separado [1].

En este trabajo se destaca el trastorno depresivo mayor, pues corresponde a la patología presente en los sujetos de estudio. Según el DSM- 5 [9] se diagnostica un trastorno depresivo mayor cuando se presenta en un periodo de dos semanas un estado de ánimo deprimido, entendiéndose por una sensación de vacío, tristeza o desesperanza, la mayor parte del día, o una disminución considerable del interés o goce por las cosas que antes disfrutaba. Además, deben presentarse al menos cuatro de los siguientes síntomas la mayor parte del tiempo: cambio de al menos 5% del peso (puede engordar o bajar de peso), insomnio, hipersomnia, agitación física, retraso psicomotor, fatiga, sentimiento de culpa injustificada, sentimiento de inutilidad, problemas de concentración y pensamientos de muerte. Además, los síntomas no deben poder ser atribuidos a los efectos de una sustancia o una afección médica, no existen episodios maniacos, ni pueden atribuirse los síntomas a una esquizofrenia. Finalmente, los síntomas producen un malestar clínico en el paciente y conlleva un deterioro en su calidad de vida.

La depresión tiene alta comorbilidad con los trastornos ansiosos. Estos trastornos se categorizan en el trastorno ansioso generalizado, la fobia social, agorafobia, el mutismo selectivo, trastornos de pánico, trastorno de ansiedad por separación, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, trastorno de ansiedad debido a otra afección médica y otros tipos de ansiedad que no cumplen con las especificaciones para los anteriores diagnósticos. Luego, los trastornos ansiosos se caracterizan por una preocupación excesiva difícil de controlar, una sensación de inquietud constante, fatiga física y mental, y alteraciones del sueño. En este caso, se considera que los síntomas están presentes más días de los que se encuentran ausentes [10]. Al igual que en el caso del diagnóstico de la depresión, depende del criterio del especialista reconocer cuándo el paciente tiene un trastorno o solo está pasando por un periodo ansioso.

Se recalca que la depresión es una enfermedad diagnosticable y tratable, que va más allá de sentirse triste o ansioso de vez en cuando. Los síntomas de la depresión pueden ser atribuibles a procesos naturales de duelo, luego depende del criterio y experiencia del profesional de la salud el poder definir si lo que

está viviendo el paciente es parte de un proceso o representa un trastorno que causa un malestar clínicamente significativo o deterioro considerable en la vida del individuo [9]. La causa de la depresión no se encuentra clara. Sin embargo, se sabe que influyen distintos factores biológicos (como déficit de serotonina), psicológicos (personalidad más melancólica) y sociales (problemas económicos) [11]. También se sabe que puede ser desencadenada por eventos específicos, como la muerte de un ser cercano, pérdida del trabajo, alguna enfermedad física o incluso problemas con el alcohol y las drogas [1].

En el 2017 se estimaba que más de 300 millones de personas en el mundo sufrían de este problema, correspondiente a más del 4% de la población mundial, siendo mayor la prevalencia en mujeres y en personas de 60 a 64 años. Específicamente, en el continente americano se calcula que cerca del 6% de la población femenina sufre un trastorno depresivo, mientras que la prevalencia baja a un 4% en el caso de los hombres [1]. Entre los factores que pueden detonar un trastorno depresivo está la pobreza; luego, se estima que los países subdesarrollados tienen mayor porcentaje de su población con este trastorno. Se deduce que en estos países es menor el número de personas que tiene los medios para recurrir a un especialista para tratar su condición y superarla. En efecto, se estima que el 80% de las personas con depresión provienen de países de medianos y bajos ingresos, siendo estos parte del sudeste asiático, África y región del Pacífico occidental [1].

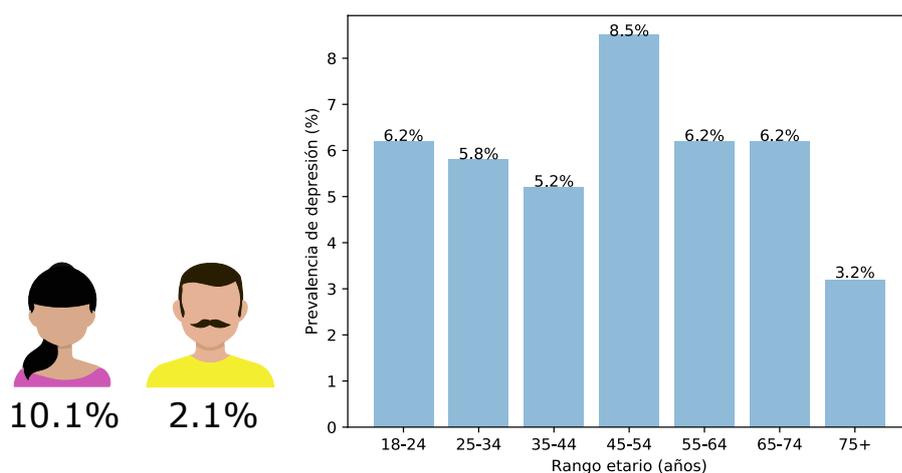
El 2012 en Chile, la depresión ocupaba el tercer lugar de los trastornos psiquiátricos más comunes, siendo superada por el trastorno ansioso y el trastorno disruptivo del comportamiento [12]. Mientras que el IHME (*The Institute for Health Metrics and Evaluation*) declara que en el 2017 la depresión era la segunda enfermedad que causaba más limitaciones en la población chilena, siendo superada solo por el dolor a la espalda baja, ver tabla 2.1.1. En esta misma categoría, los trastornos ansiosos ocupan el quinto lugar [13]. La OMS considera que el 5% de la población de Chile vive con un trastorno depresivo, ocupando el tercer lugar en Sudamérica junto con Uruguay, después de Brasil y Paraguay. Además, según esta misma fuente, el suicidio es la quinta causa más frecuente de muertes prematuras [1].

La Encuesta Nacional de Salud del 2018 del Ministerio de Salud indica que el 15,8% de la población mayor a 18 años presenta sospecha de depresión, siendo considerablemente mayor la predisposición en mujeres con un 24,3% versus el 10% de los hombres [2]. En este mismo informe, se detalla que en los 12 últimos

**Tabla 2.1.1:** Ranking de las causas más comunes de años vividos con discapacidad en Chile. Adaptado *The Institute for Health Metrics and Evaluation* 2017 [13]

Ranking	Problema de Salud
1	Lumbalgia
2	Trastornos Depresivos
3	Cefalea
4	Diabetes
5	Trastorno ansioso
6	Otros trastornos musculoesqueléticos
7	Otras pérdidas auditivas
8	Dolor de cuello
9	Desórdenes del período neonatal
10	Padecimientos orales
11	Caídas

meses un 6,2% de la población ha presentado el trastorno, nuevamente siendo mayor el porcentaje de mujeres (10,1%) que de hombres (2,1%). Se considera que el rango etario más comprometido es el de 45 a 54 años, ver figura 2.1.1. Para la sospecha de depresión en este informe se utilizó el CIDI (*Composite International Diagnosis Interview*) *Short Form*, mientras que para el diagnóstico de depresión se aplicó el cuestionario CIDI 3.0 [14]. Ambos cuestionarios se basan en identificar los síntomas declarados en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV).



**Figura 2.1.1:** Prevalencia Depresión en los últimos 12 meses por sexo y rango etario en Chile. Adaptado de la Encuesta Nacional de Salud (2018) [2]

El tratamiento farmacológico y psicoterapéutico en la depresión ayudan tanto a disminuir los síntomas como a curar la enfermedad. Lamentablemente, no todos los

afectados reciben estos tratamientos. Se estima que en Chile solo el 36,5 % de los afectados ha recibido algún tipo de ayuda, sea de un especialista u otro profesional del área [12]. Existen diversas razones por las cuales los afectados no reciben tratamiento. Por un lado, existen factores internos, donde los afectados piensan que no necesitan la ayuda de un profesional, que su problema se solucionará solo o que pueden hacerlo por ellos mismos, tienen miedo al diagnóstico o les preocupa qué dirán otras personas si se enteran que necesita ayuda y les da vergüenza que alguien sepa [15]. Por el otro lado, existe el factor económico, de no contar con los recursos necesarios para ir a un especialista. En Chile, existen 5,8 psiquiatras por cada 100.000 personas inscritas en el Fondo Nacional de Salud (Fonasa) y el presupuesto en salud mental corresponde a un 2,16 %, muy por debajo del 5,10 % destinado por los países de ingreso alto [16].

### 2.1.1. Inventario de Depresión de Beck y otros Instrumentos de Apoyo al Diagnóstico de la Depresión

Uno de los inconvenientes con el diagnóstico de depresión es que depende de la comunicación paciente-doctor. Por un lado, el paciente debe lograr comunicarse exitosamente con el especialista. Mientras que por el otro lado, el especialista depende de su criterio y experiencia previa, para poder determinar su diagnóstico [11][6]. Luego, identificar este trastorno puede resultar subjetivo, pues el paciente puede estar en negación o falsear algunas respuestas con el fin de engañar al doctor y obtener un falso diagnóstico. Existen instrumentos que apoyan el trabajo del psiquiatra como la entrevista CIDI [14], el cuestionario *Outcome Questionnaire* 45 (OQ-45), la escala de Hamilton [17] [18], el Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ) [19] y el Inventario de Beck [20]. En este trabajo se centra la atención en este último instrumento, pues fue el utilizado para diagnosticar depresión en los sujetos de estudio. Se destaca que la aplicación de un instrumento no es suficiente para diagnosticar un trastorno depresivo, por lo que siempre debe ir acompañado de la opinión de un especialista, quien llevará a cabo una entrevista para así poder emitir un diagnóstico.

Entre las herramientas utilizadas para diagnosticar la depresión y en específico cuantificar el nivel de esta, se encuentra el Inventario de Depresión de Beck (BDI *Beck's Depression Inventory*) [20]. Este instrumento es un cuestionario,

originalmente diseñado y publicado por Aaron T. Beck en 1961, que consta de 21 aseveraciones, las cuales se puntúan según la escala Likert de 4 puntos [20]. Este cuestionario ha sido modificado en dos ocasiones, la última en 1996, para poder cumplir los criterios de diagnóstico dispuestos en el DSM-4 de 1994 (cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales) [21]. Estos cambios radican principalmente en incluir el cambio en el apetito como síntoma de depresión y no solo la pérdida del apetito; y el cambio en el sueño y no solo el insomnio. Asimismo, se considera la pérdida de interés y placer en general, en vez de considerar solo el desinterés por la actividad social. Además, en la versión de 1996 se agregan nuevos ítems, como la dificultad de concentración, la agitación, el sentimiento de inutilidad y la pérdida de energía [22] [23]. Estas modificaciones son resumidas en las tablas 2.1.2 y 2.1.3.

**Tabla 2.1.2:** Denominaciones eliminadas y agregadas del BDI-I al BDI-II. Fuente: Adaptado de Aaron T. Beck et al. 1996 [24]

Denominación eliminada BDI-I	Denominación agregada BDI-II
Pérdida de peso	Agitación
Cambio en la imagen física	Desvalorización de sí mismo
Preocupación por enfermedades	Dificultad en concentrarse
Dificultad en el trabajo	Pérdida de energía

**Tabla 2.1.3:** Modificaciones principales realizadas del BDI-I al BDI-II. Fuente: Adaptado de Aaron T. Beck et al. 1996 [24] y Aaron T. Beck et al. 1961 [20]

Denominación BDI-I	Denominación BDI-II	Cambios
Pérdida de apetito	Cambios en el apetito	Tres opciones nuevas incluidas sobre incremento del apetito
Insomnio	Cambios en los hábitos del sueño	Tres opciones incluidas sobre incremento del sueño
Exclusión social	Pérdida de interés	Cuatro opciones reformuladas para considerar la pérdida de interés por actividades y cosas (no solo por las personas)

Este cuestionario está enfocado en adolescentes y adultos, pudiendo ser auto aplicado o aplicado por un tercero. La versión de 1996 cuenta con una confiabilidad test-retest ( $\rho$ ) del 0,93, siendo esta la medida en la que se considera que el test es capaz de predecir la depresión y no se ve afectado por situaciones circunstanciales. Es decir, si hoy se toma el test, el resultado será el mismo a si se toma mañana. Además, el cuestionario presenta una consistencia interna ( $\alpha$ ) de 0,91, lo que implica que los ítems dentro del cuestionario se relacionan entre sí, sin llegar a ser

redundantes [22] [24]. El inventario de Beck, permite identificar especificaciones de la depresión, por ejemplo, si está acompañada de síntomas ansiosos, dado que sus preguntas están enfocadas en reconocer síntomas somáticos como la pérdida de energía, cambios en el apetito y el sueño; y síntomas cognitivos como la tristeza, el pesimismo, y el sentimiento de culpa y fracaso.

Este instrumento arroja como resultado un puntaje, el cual se asocia a un nivel de depresión:

- 0 a 13 puntos: mínima depresión
- 14 a 19 puntos: depresión leve
- 20 a 28 puntos: depresión moderada
- 29 a 63 puntos: depresión severa

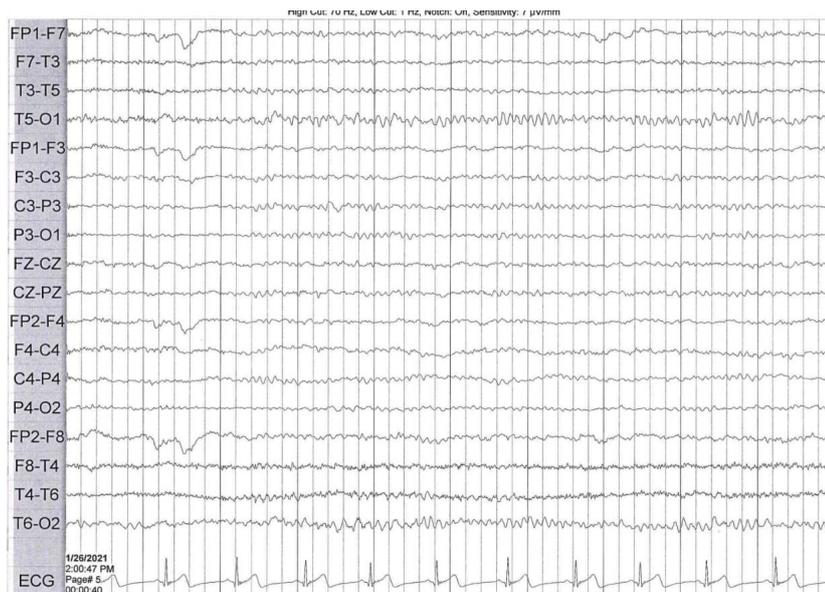
El inventario de Beck ha sido utilizado en distintos estudios y validado tanto en Chile como en el mundo. Específicamente, su versión en español fue validada por Roberto Melipillán [23] en el 2008 para su aplicación en adolescentes, confirmando su capacidad para evaluar sintomatología depresiva e identificar paciente depresivos. Se destaca que este estudio fue realizado utilizando sujetos de control de la ciudad de Concepción, Chile.

Herramientas de *machine learning* han sido utilizadas en el último tiempo con el fin de encontrar un método más objetivo para diagnosticar la depresión. Desde antes del año 2000 que se aborda el tema del diagnóstico asistido por computadores, estudiando las diferencias de las señales cerebrales entre pacientes deprimidos y no deprimidos. Principalmente, se ha estudiado la diferencia de la onda alfa entre los cerebros y su asociación a la depresión [25][26]. Los métodos de extracción de características lineales y no lineales se consideran efectivos para identificar los cambios en las señales de EEG para la detección de depresión y pueden ser utilizados para un diagnóstico asistido por computador. Este sistema se presenta en primera instancia como una herramienta de confirmación de diagnóstico para los psiquiatras [6] y se presenta en mayor detalle en la siguiente sección.

## 2.2. Procesamiento de señales y electroencefalograma

El EEG es el registro de la actividad eléctrica cerebral. Esta actividad eléctrica proviene de las neuronas piramidales, las cuales tienen distinta polaridad en cada uno de sus extremos dependiendo de si están enviando o recibiendo señal. Esta señal depende de los campos eléctricos cerebrales (topografía, polaridad y su variación espacio-temporal) y es obtenida mediante una herramienta llamada electroencefalógrafo.

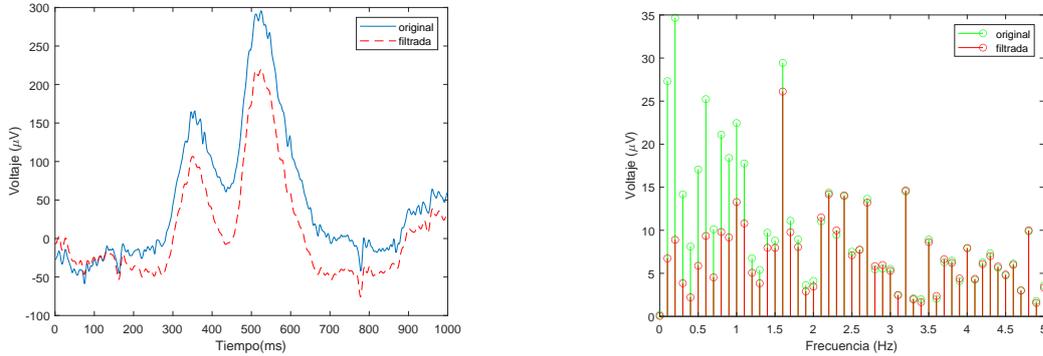
El electroencefalógrafo es utilizado para explorar el funcionamiento del cerebro y del sistema nervioso central, y su aplicación está fuertemente ligada en clínica al estudio de la epilepsia. Los resultados buscados en ese caso son la captación de señales anormales, las que pueden representar lesiones en los lóbulos cerebrales, episodios epilépticos y falta de actividad cerebral entre otros [27] [28]. En la figura 2.2.1 se observa el resultado del examen de electroencefalograma, aplicado a un paciente en vigilia sin enfermedades neurológicas, el cual muestra la actividad eléctrica del cerebro a través del tiempo. A mano izquierda se encuentran determinados los electrodos entre los cuales se está midiendo la diferencia de potencial. Al inferior de la figura, se observa que junto con el EEG se realizó un electrocardiograma.



**Figura 2.2.1:** Imagen de examen de electroencefalograma.

El procesamiento de señales es crucial para apoyar una correcta interpretación del EEG y realizar un diagnóstico clínico correcto. Previamente, para facilitar el procesamiento y análisis, se debe filtrar la señal para eliminar el ruido, y elegir el tamaño y tipo de ventana que permiten analizar intervalos de tiempos más pequeños. Usualmente, se utilizan los filtros de frecuencia paso bajo y paso alto. Estos filtran las frecuencias sobre o bajo un umbral respectivamente, las cuales se asocian a ruido provocado por el movimiento del paciente que puede soltar los electrodos, o incluso por interferencia eléctrica de los equipos, las cuales se presentan generalmente en los  $50[Hz]$  y  $60[Hz]$ . El tipo y los parámetros de los filtros, así como el tipo y el tamaño de ventana a usar dependen de la señal de interés. A su vez, la señal del EEG es compleja y contiene mucha información, dado que puede tener más de 60 canales que se encuentran midiendo la actividad cerebral de manera simultánea y dicha actividad resulta distinta dependiendo del área del cerebro que se está monitoreando. Por esta razón, otro análisis de interés es determinar cuáles canales son los que más aportan información para simplificar el análisis. En la figura 2.2.2, se observa la diferencia entre una señal pura, en línea continua, y una señal filtrada, en línea punteada, donde se destaca que la señal filtrada presenta menos variaciones que la original. Primero se muestra la señal en tiempo y voltaje y luego en frecuencia y voltaje. En este caso se aplicó un filtro paso banda de un orden de 500 con frecuencia mínima  $1[Hz]$  y máxima  $150[Hz]$ . La señal original corresponde a la muestra del canal  $Fp3$  de un sujeto sin patologías cerebrales aparentes. En la imagen de frecuencias se hace un acercamiento desde  $0[Hz]$  hasta  $5[Hz]$  donde se confirma el filtrado de la mayoría de los armónicos menores a  $1[Hz]$ , a pesar de que el filtro no es perfecto y aún se presentan algunas componentes.

El procesamiento más utilizado para señales de EEG es el análisis de tiempo y frecuencia, puesto que son señales no estacionarias y se ven afectadas por distintos estímulos, como luz, ruido y movimientos. En el análisis de tiempo se evalúa cómo cambia el voltaje de la señal en el tiempo y a través de distintos estímulos, como cerrar y abrir los ojos. En el análisis de frecuencia se evalúa la potencia promedio de cada componente en frecuencia. Para poder realizar un análisis de frecuencia se debe descomponer la señal e identificar los tipos de onda prominentes. El método comúnmente aplicado es la transformada rápida de Fourier (FFT), la cual aplica un algoritmo para optimizar el cálculo de la transformada discreta de Fourier



(a) Señal de EEG y su variación en el tiempo.

(b) Componentes en frecuencia de la señal de EEG.

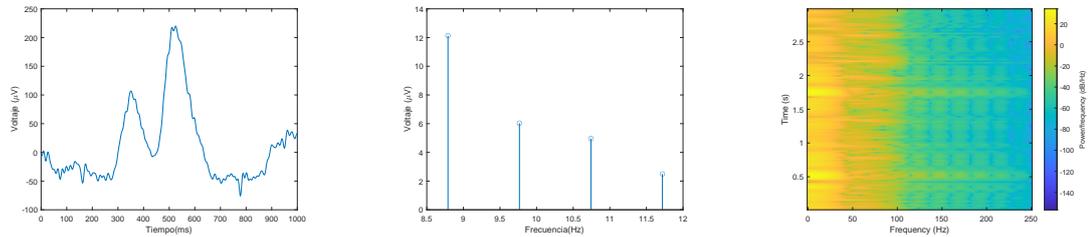
**Figura 2.2.2:** Señal original y señal filtrada utilizando un filtro de frecuencia paso bajo y paso alto.

(TDF). Por el teorema de muestreo de Nyquist-Shannon, la mitad de la frecuencia de muestreo determina la máxima frecuencia que puede representar la FFT, por lo que la frecuencia de muestreo debe ser al menos 2 veces la máxima frecuencia de los tipos ondas del EEG, para evitar distorsiones ni alterar la señal original. La mayoría de los estudios de frecuencia analizan hasta los 30 [Hz] (onda beta), siendo la frecuencia de muestreo mínima de 60 [Hz]. Luego, si se desea identificar señales con una frecuencia de 100 [Hz], la frecuencia de muestreo debiese ser de mínimo 200 [Hz] [29]. Usando la FFT también se puede evaluar cómo varía la frecuencia de la señal a través del tiempo, lo que se llama espectrograma. El espectrograma también utiliza ventanas para procesar la información en periodos acotados de tiempo y permite observar en qué periodo de tiempo se presenta cada frecuencia. Las ventanas comúnmente utilizadas en procesamiento de EEG son las Hamming y Hanning [30]. En la figura 2.2.3 se muestran ejemplos de señales de EEG según su variación de voltaje, componente según su frecuencia y el espectrograma.

Sea  $x(N)$  una señal, la Transformada de Fourier  $X(k)$ , de un conjunto  $k$  sobre la señal  $x(N)$  de  $N$  puntos se define en la ecuación 2.2.1:

$$X(k) = \sum_{n=0}^{N-1} x(n)e^{-j\frac{2\pi}{N}kn}, k = 0, \dots, N - 1 \quad (2.2.1)$$

Las ondas cerebrales detectadas pueden ser clasificadas según su frecuencia (ondas alfa, beta, delta, theta y gamma, medida en Hertz), su amplitud (voltaje medido en



(a) Señal de EEG de un canal y su variación en el tiempo. (b) Componentes en frecuencia de la señal de EEG de (a). (c) Espectrograma de la señal de EEG de (a).

**Figura 2.2.3:** Ejemplos análisis de señales de EEG.

micro Voltios) y su morfología (forma de la onda representada en el EEG). Existen distintos umbrales para caracterizar las ondas cerebrales según su frecuencia, luego resulta difícil comparar estudios sobre el tema [7]. La tabla 2.2.1 resume la información recolectada sobre las diferentes ondas [5] [27] [31] [32] [33].

**Tabla 2.2.1:** Características de las ondas cerebrales. Adaptado de distintas fuentes [5] [27] [31] [32] [33].

Onda	Frecuencia [Hz]	Detalle	Presencia
alfa ( $\alpha$ )	8-13	15-50 (mV)	Estado de reposo, zona posterior
beta ( $\beta$ )	14-30	5-20 (mV)	Actividad mental, estado de alerta, zona frontal y parietal
theta ( $\theta$ )	4-7	>40 (mV)	Comienzo del sueño, asociada a la fatiga y procesamiento emocional, zona del tálamo
delta ( $\delta$ )	<4	>50 (mV)	Sueño profundo, común en niños, no debiese estar en adulto despierto, zona frontal
gamma ( $\gamma$ )	>30	ondas rápidas	Sistema sensorial, zona corteza sensorial

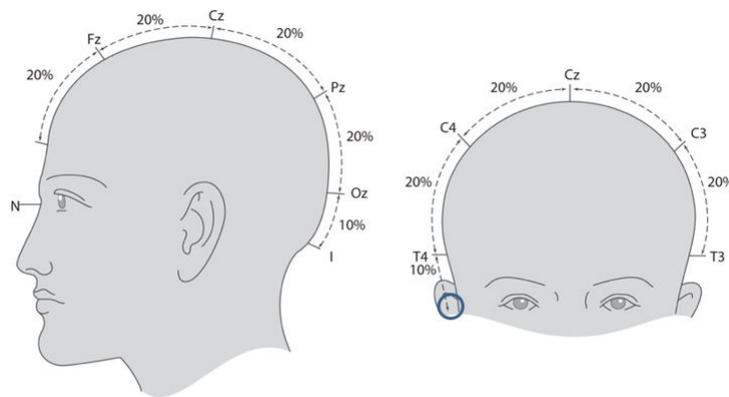
La amplitud en el EEG se define como la distancia entre la línea de base y el *peak* de la onda, y depende del número de neuronas que liberan energía eléctrica sincrónicamente. Si la liberación es asincrónica, las amplitudes se van anulando entre sí. Por este motivo, las ondas beta tienen menor voltaje, pues están presentes cuando aumenta la actividad neuronal [31]. El electroencefalograma puede medirse

en reposo o con procedimientos activadores, a través distintos estímulos visuales, sensoriales y auditivos, o pidiendo al paciente que realice cambios en el ritmo de la respiración. Cuando se realiza el estudio en estado de reposo, se realizan mediciones con los ojos abiertos y los ojos cerrados, lo que provoca cambios en las ondas cerebrales. Además, se puede realizar el examen para monitorear el trabajo cerebral cuando se está realizando un puzzle o alguna otra actividad de interés para el estudio o durante un largo periodo de tiempo (todo el día) [5].

### 2.2.1. Posicionamiento de electrodos 10-20

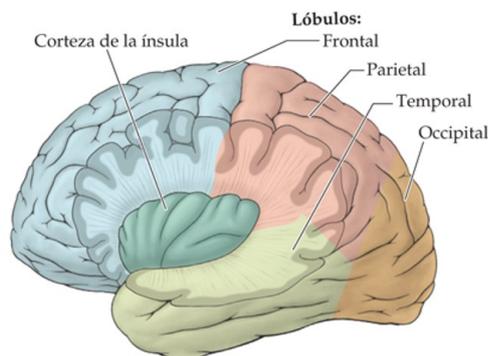
Existen distintos equipos de electroencefalografía que utilizan distintas frecuencias de muestreo (125 [Hz], 256 [Hz], 500 [Hz], 1000 [Hz]), distintos números de electrodos (3, 21, 32, 64), y distintos posicionamientos de estos. Con el fin de estandarizar la toma de electroencefalograma, en el año 1958, la Federación Internacional de Neurofisiología Clínica adoptó un posicionamiento estándar de los electrodos. Este posicionamiento se basa en medir la distancia entre el inión y nasión, representando el plano sagital y la distancia entre la depresión inmediatamente por delante del pabellón auricular del lado izquierdo y derecho, representando el sentido coronal. En la figura 2.2.4 se muestra el inión con una I, el nasión con una N y la depresión delante del pabellón auricular se encuentra encerrada en un círculo. Luego, en la intersección del plano sagital con el sentido coronal se posiciona el electrodo central  $C_z$  y según este y los dos planos, se van posicionando los electrodos en distancias entre el 5 y el 25 % de la distancia total del plano en el que se encuentra la referencia, como se observa en la figura 2.2.6 [31] [34]. Por ejemplo, después de posicionar el electrodo  $C_z$  a una distancia del 20 % del plano sagital hacia el nasión, se posiciona el electrodo  $F_z$ . El sistema 10-20 localiza 23 electrodos, 21 son los encargados de medir el potencial eléctrico cerebral y dos son considerados electrodos de referencia. Se consideran los electrodos de referencia, puesto que el EEG mide la variación de potencial eléctrico entre el electrodo de referencia y el electrodo activo.

Las posiciones de los electrodos están determinadas según la suposición que bajo estos se encuentran estructuras cerebrales específicas que permitirán una mejor obtención de ondas cerebrales. El cerebro está compuesto por 4 lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital más la corteza insular, mostrados en la figura 2.2.5.



**Figura 2.2.4:** Plano sagital y sentido coronal. Fuente: Manual de laboratorio de fisiología, 6e; 2015. McGraw-Hill Education [31].

Luego, cada uno de estas partes tiene asociadas funciones, las cuales se desean monitorear mediante el registro eléctrico de la función de las neuronas posicionadas en dichos lóbulos [35]. La corteza insular se encuentra debajo de un surco por lo que está recubierta por los lóbulos frontal, parietal y temporal, de esta forma esta sirve como conexión entre los lóbulos y tiene funciones compartidas con estos. A continuación, se presentan generalidades sobre las funciones asociadas a cada lóbulo, pues cada lóbulo está compuesto por distintas circunvoluciones, surcos y cisuras con funciones específicas [36].

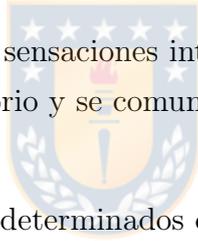


**Figura 2.2.5:** Lóbulos Cerebrales. Fuente: Neuroanatomía texto y atlas, 4e; 2015. McGraw-Hill Education [36].

- Lóbulo frontal: funciones conductuales, desde los pensamientos hasta la acción, funciones motoras y premotoras. Asociado a la articulación del lenguaje. Estado cognitivo, emociones y recuerdos. Los trastornos

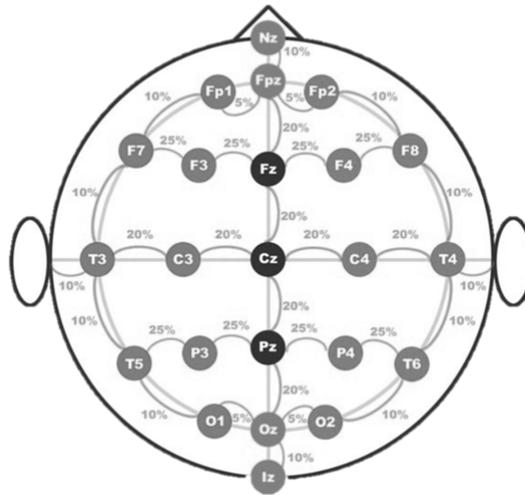
psiquiátricos como la depresión y esquizofrenia están asociados a irregularidades en la corteza en el lóbulo frontal.

- Lóbulo parietal: procesamiento inicial información sensitiva. Está encargado de la imagen corporal del individuo y su interacción con el entorno, además de la percepción del lenguaje, percepción visuoespacial y razonamiento matemático.
- Lóbulo temporal: funciones auditiva, comprensión del lenguaje y de olfato. El bulbo olfativo se encuentra en la zona frontal, pero sus señales neuronales se envían al lóbulo temporal. Participa en la memoria y las emociones conectándose con el lóbulo frontal.
- Lóbulo occipital: percepción auditiva y procesamiento visual. Ayuda al reconocimiento de formas, colores y percepción del movimiento. Comprensión del lenguaje.
- Corteza insular: asociado a las sensaciones internas y externas como gusto y el tacto. Se vincula al equilibrio y se comunica con el sistema límbico, el cual procesa las emociones.



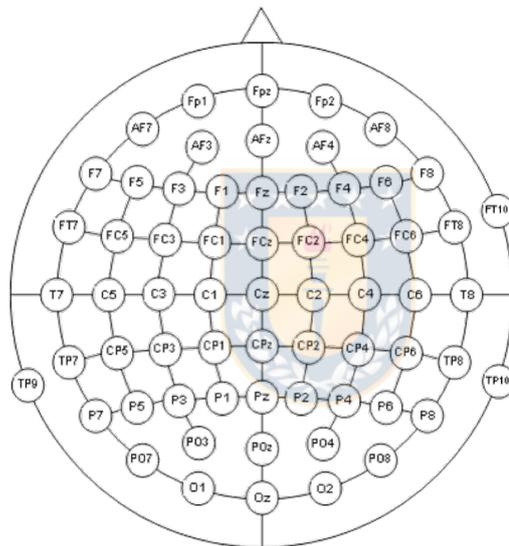
Los nombres de los electrodos están determinados de tal manera que la primera letra indica en qué parte de la corteza cerebral de los lóbulos se encuentran. Estos son anteriorfrontal (AF), frontal (F), frontocentral (Fc), frontoparietal (Fp), parietal (P), parietoccipital(PO), temporal (T), occipital (O). Los números del electrodo están definidos de manera que en el lado derecho están los números pares y en el izquierdo los impares. La letra C corresponde a los electrodos centrales en sentido coronal, mientras que el subíndice z indica que se encuentra en el plano sagital y el prefijo CP es porque se encuentra en la zona centroparietal [37]. El posicionamiento 10-20 de electrodos puede aplicarse manualmente, donde el encargado del examen realiza las mediciones del cráneo del paciente y ubica los electrodos uno a uno, o puede utilizarse un gorro que viene con los electrodos incorporados. Este gorro tiene distintos tamaños, de manera que los electrodos queden posicionados en el cráneo de tal forma que en la mayoría de los pacientes queden en la posición preferente. La versión extendida del posicionamiento, posiciona 66 electrodos, 64 activos y 2 de referencia, generalmente en las orejas, siguiendo la simetría entre el posicionamiento en ambos hemisferios y entre los electrodos laterales. En la figura 2.2.6 se muestra el posicionamiento de 21

electrodos en el cráneo más dos de referencia, mientras que en la figura 2.2.7 se muestra el posicionamiento de los 64 electrodos.



**Figura 2.2.6:** Posicionamiento de 23 electrodos según métodos 10-20. Fuente: Manual de Sistema de Posicionamiento 10-20, TCT 2012 [34].





**Figura 2.2.7:** Posicionamiento de 64 electrodos según métodos 10-20 extendido. Fuente: Grabner et al. 2012 [37].

## 2.3. Técnicas de aprendizaje automatizado

El aprendizaje automatizado es un campo de las ciencias de la computación que aplica algoritmos para resolver problemas complejos de manera automática. Este aprendizaje establece un modelo que asimila un conjunto de reglas de decisión y las va aplicando a los datos para generar las etiquetas o salidas deseadas. El objetivo es automatizar trabajos que requerirían mucho tiempo para un humano, permitiendo que el modelo aprenda sobre los datos, sin que un humano deba detallar los pasos. Finalmente, el aprendizaje automatizado busca encontrar patrones en un conjunto de datos para luego poder identificar y clasificar nuevos datos similares [38] [39].

Con el propósito de que el modelo aprenda se le entrega un conjunto de datos de entrada del cual debe aprender y generalizar el conocimiento, llamado conjunto de entrenamiento. Luego, el conocimiento generado es aplicado a un segundo conjunto de datos, llamado conjunto de prueba. Es relevante la capacidad del modelo de generalizar el conocimiento, pues esto permite que sea capaz de adaptarse a nuevos datos y entregar resultados correctos. Cuando el modelo no es capaz de predecir nuevos datos, pero si clasifica bien los datos originales, se denomina que este posee un sobre-ajuste (*overfitting*), pues memorizó los datos de entrenamiento y no es capaz de predecir nuevos datos. Con el fin de evitar el sobre-ajuste se utiliza la técnica de validación cruzada. Esta técnica separa los datos de entrenamiento en nuevos datos de entrenamiento y prueba. Luego, prueba distintos hiperparámetros en el algoritmo, hasta seleccionar los que entregan un mejor resultado para ser aplicados en los datos de prueba finales.

Las técnicas de aprendizaje pueden ser supervisadas, no supervisadas o por refuerzo. En el caso de las técnicas supervisadas, al modelo se le entregan los datos de entrenamiento, junto con las etiquetas esperadas de estos datos. Mientras que en el caso del entrenamiento no supervisado, el modelo no cuenta con estas etiquetas y debe crear distintos conjuntos. Finalmente, en el entrenamiento por refuerzo, el modelo determina las acciones a seguir con el fin de maximizar cierta ganancia [38].

El aprendizaje supervisado puede tener el fin de clasificar los datos o de predecir el valor de una función objetivo. Por ejemplo, en el primer caso se busca que el computador sea capaz de clasificar los animales entre perros y gatos. Para

esto se le entrega un conjunto de fotos con sus respectivas etiquetas (gato, perro) para que aprenda a distinguirlos y luego se le pasa el conjunto de datos de prueba para evaluar que tan bien aprendió a distinguirlos. La ventaja, es que el computador tardará mucho menos tiempo que un humano en clasificar un extenso conjunto de datos. En el segundo caso, se busca que el computador retorne un valor continuo, por ejemplo, determinar la cantidad de lluvia que caerá durante el año en Concepción en milímetros cúbicos. Este es un problema de regresión, en el cual se le entregan los datos históricos de lluvia junto con otras variables medio ambientales, para que el computador pueda estimar el próximo nivel de precipitaciones. En el caso del aprendizaje supervisado, el modelo busca minimizar el error entre el valor objetivo y el valor de la predicción. En este trabajo, se utilizará un modelo de clasificación supervisado para distinguir entre el grupo de estudio de control y el de pacientes depresivos.

El aprendizaje no supervisado puede ser de agrupamiento, *clustering*, o de estimación de densidad. En el caso del agrupamiento, se desea que el computador sea capaz de identificar similitudes entre los datos de entrada y agruparlos según la cantidad de grupos que identifica. Existen algoritmos que utilizan como parámetro de entrada la cantidad de grupos que se desea formar. Utilizando el caso de clasificar perros y gatos, se podrían ingresar estos datos y esperar que el computador, sin necesidad de entregarle las etiquetas, distinga entre estos dos grupos. Sin embargo, puede ser que el computador distinga más grupos, por ejemplo que distinga entre distintas razas de los animales. En este trabajo, se desea aplicar este método con el fin de evaluar si el computador es capaz de identificar dos grupos, de sujetos depresivos y de control, o incluso un tercer grupo correspondiente a pacientes ansiosos o que presenten un menor grado de depresión.

En el entrenamiento por refuerzo, el computador va aprendiendo por ensayo y error, buscando optimizar su ganancia en cada decisión que toma. El ejemplo más común de este entrenamiento, son las redes neuronales que aprenden a jugar ajedrez o el juego Go contra los humanos, donde la ganancia es la victoria del juego. En estos casos, al computador debe entregársele las reglas del juego para que sea capaz de jugar y explorar los movimientos que pueden llevarlo a la victoria. El proceso de entrenamiento lo lleva a cabo el computador jugando contra sí mismo.

Se destaca que en todos los entrenamientos se debe considerar una limpieza de los

datos y una selección. Se deben entregar datos de los cuales sea posible aprender y rescatar información. Por ejemplo, en el caso de las imágenes de perros y gatos, todas las imágenes debiesen ser del mismo tamaño con el animal centrado. En el caso del estudio de las señales cerebrales, todos los sujetos deben haber sido medidos con un mismo equipo y con una misma configuración.

En este trabajo se han aplicado los métodos de clasificación máquinas de vectores de soporte (*Support Vector Machine*), bosques aleatorios y aumento de gradiente (*Gradient Boost*), por lo que serán explicados brevemente a continuación. Además, se comenta el método de agrupamiento *k-means* que es el que se desea aplicar a futuro. La información sobre estos métodos fue obtenido de Murphy(2021) [40].

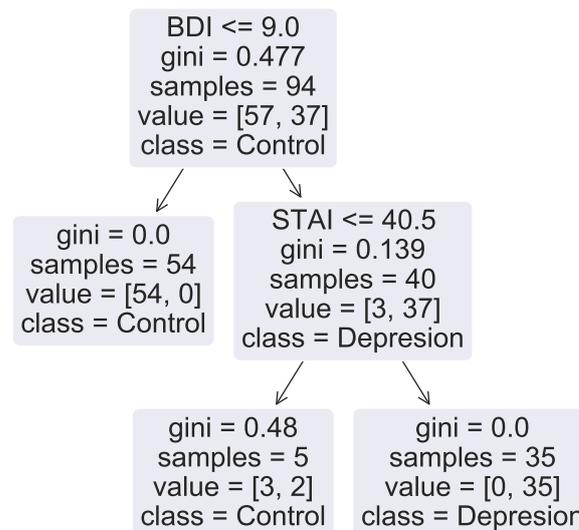
Las máquinas de vectores de soporte (SVM), se basan en el principio de representar los objetos en un gráfico de  $n$  dimensiones y luego encontrar un hiperplano que los separe. Luego, este hiperplano determina el margen entre las clasificaciones. En la figura 2.3.1, se muestra un modelo simplificado de la separación entre dos clases representadas en un plano bidimensional, donde una curva aparece como margen entre ambas clases. En la imagen existen objetos mal clasificados, esto es a veces necesario para poder generalizar el conocimiento. En este ejemplo de SVM se busca separar entre sujetos de control y pacientes depresivos, según sus puntajes BDI y STAI, este caso es ficticio y se considera que la etiqueta 0 y 1 fue asignada por un especialista de la salud. Mientras que la posición del marcador, en el fondo rosa o gris, indica la clasificación del sujeto según el modelo.



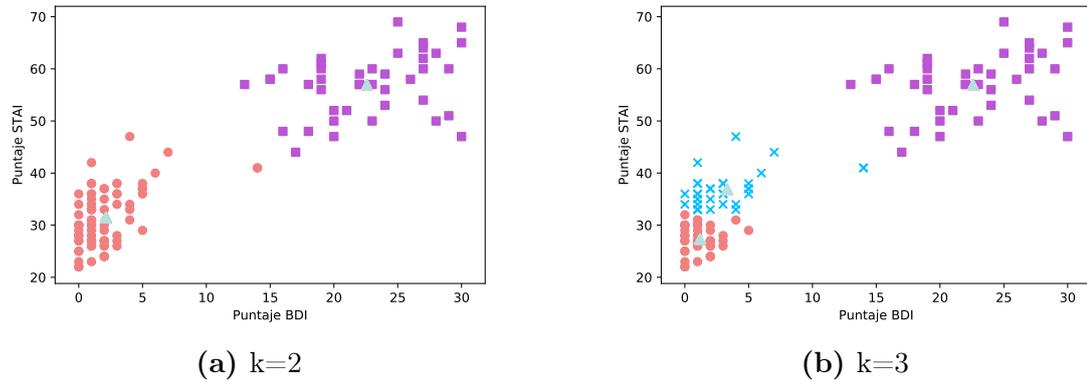
**Figura 2.3.1:** Ejemplo SVM para clasificar pacientes depresivos y de control usando dos dimensiones Puntaje BDI y Puntaje STAI. La clase 0 corresponde a los sujetos de control, graficados por círculos, y la clase 1 a los pacientes depresivos, graficados por cuadrados, según la clasificación del modelo.

El modelo de árbol de decisión se basa en clasificar según las respuestas a ciertas

preguntas. Se parte por una pregunta en la raíz, y se va descendiendo a través de las ramas según las respuestas, donde cada nodo del árbol presenta una nueva disyuntiva y cada hoja representa una clasificación. El algoritmo es el que determina qué consultas hará primero, dependiendo de la información que entregue cada dato. En la figura 2.3.2, se muestra el mismo ejemplo anterior, donde se desea clasificar a los sujetos entre depresivos o de control. Luego, la raíz consulta sobre el valor del puntaje BDI, si este es menor a 9 entonces el sujeto se clasifica como de control, de lo contrario se consulta por el puntaje STAI. Si este puntaje es menor a 40.5, el sujeto se considera de control, de lo contrario se considera depresivo. Además, cada nodo de la figura indica cuantos sujetos son clasificados. Por ejemplo en la segunda hoja de izquierda a derecha se clasifican 5 sujetos, de los cuales 3 se consideran de control y 2 depresivos (es decir están mal clasificados). En el caso de este trabajo, cada nodo del árbol consultará sobre el valor de las potencias asociadas a cada frecuencia del sujeto de estudio. Los bosques aleatorios (RF *Random Forest*) están formados por conjuntos de árboles de decisión. Los datos de entrenamiento de estos árboles de decisión son distintos entre sí, luego cuando se desea catalogar un nuevo dato se considera la etiqueta generada por todos los árboles que componen el modelo. Al utilizar bosques en vez de un único árbol de decisión se busca mejorar la predicción del modelo sin caer en el *overfitting*.



**Figura 2.3.2:** Ejemplo árbol de decisión para clasificar entre sujetos de control y pacientes depresivos.



**Figura 2.3.3:** Clústers formados aplicando *k-means* con distintos valores de  $k$

La potenciación del gradiente, o *gradient boost* es una técnica de aprendizaje automatizado que se usa tanto para problemas de clasificación como de regresión. Se basa en construir un modelo de forma iterativa donde soluciones parciales se van mejorando hasta construir una solución final. El objetivo de esta técnica es el de minimizar una función de costo, usualmente determinada por el error medio cuadrático. Se pueden usar distintos clasificadores para construir el modelo final, aunque usualmente se utilizan los árboles de decisión.

El método *k-means* agrupa a los sujetos en  $k$  grupos, donde  $k$  es un parámetro de entrada. Para identificar a qué grupo pertenece cada sujeto, considera la distribución del total de sujetos en un plano y elige  $k$  centroides aleatoriamente. Luego, calcula la distancia de cada sujeto a los  $k$  grupos iniciales y lo asigna al más cercano. Una vez determinados los grupos iniciales, calcula el centroide de cada grupo y la distancia de cada sujeto a cada centroide, asignándolo al grupo más cercano. Esta etapa se repite hasta contar con grupos estables. El algoritmo se repite hasta encontrar el mejor grupo, según la varianza del conjunto de datos. Se destaca que existen métodos para optimizar el número  $k$  de grupos que se desean formar. En la figura 2.3.3 se observan grupos formados utilizando el método *k-means*, donde cada punto representa un sujeto de la base de datos que se utiliza en este trabajo <sup>1</sup>, representado en un plano de dos dimensiones según los puntajes obtenidos en el Inventario Beck (BDI) y en el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI). Cada grupo se encuentra identificado con un color y marcador distinto, además, se identifica con un triángulo el centroide de cada uno.

<sup>1</sup><http://predict.cs.unm.edu/downloads.php>

## 2.4. Técnicas de selección de características y reducción de dimensionalidad

Al momento de entrenar un modelo de clasificación es posible trabajar con un gran número de variables de decisión, luego resulta imperativo poder distinguir qué características aportan realmente a la clasificación y cuáles solo crean ruido. Para este fin se trabaja con distintas técnicas. En el caso de este trabajo, se abordará la técnica de reducción de dimensionalidad por Análisis de Componentes Principales (PCA, *Principal Components Analysis*), y las técnicas de selección de características por análisis estadístico, correlación e información mutua.

El análisis de componentes principales disminuye la dimensión de los datos de entrada, creando nuevas variables a través de las características originales de los datos. Esta técnica es ampliamente utilizada para poder graficar en dos o tres dimensiones los conjuntos de datos que posean muchas dimensiones. El análisis de componentes utiliza el estudio de la covarianza entre las características para replicar la varianza de los datos originales en un nuevo subconjunto de datos construido por partes de cada característica original. De esta forma, el primer componente puede corresponder a un 60 % de la información original ocupando distintos porcentajes de cada característica inicial. El estudio de correlación, al igual que el análisis de las componentes principales permite conocer la relación entre las características a utilizar para aplicar el modelo, e incluso se puede evaluar la relación de las características con la clasificación. En este caso no se busca crear nuevas variables, sino que utilizar un menor número de las variables que ya existen. Luego, si tenemos la variable a y b con una gran correlación, solo utilizamos una de ellas. Finalmente, la información mutua se asemeja al método anterior, mide el grado de dependencia entre las variables, medida en razón de la información que estas comparten en común.

La desventaja de utilizar la relación entre las características iniciales para seleccionar las que mejor representan el modelo es que a pesar de conservar la mayor parte de la información original, no se tiene la certeza de que son estas mismas características las que poseen mayor poder predictivo para la clasificación. Existe la posibilidad de que las características eliminadas tengan información desconocida por los estadísticos, la cual al ser eliminada provoque que el modelo

se desajuste. Otro inconveniente posible es que al eliminar muchas características se busque simplificar en sobre manera el modelo, y que luego este no será capaz de identificar ciertas sutilezas entre los datos de entrada.

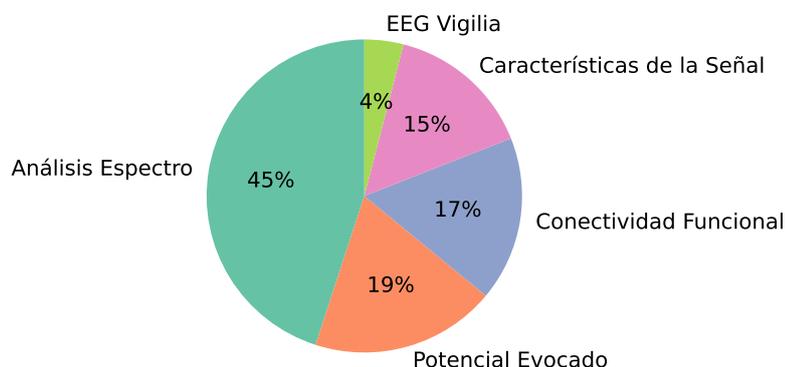
En el caso del análisis estadístico, se aplica el estudio de la distribución Z. Este estudio asume que dos muestras distintas presentan una misma media. Luego, se aplicará en este trabajo una prueba de media a cada característica de interés, considerando por un lado las características de los sujetos de control y el otro las características de los sujetos depresivos. Finalmente, se seleccionan aquellas que rechacen la hipótesis; es decir, se escoge aquellas características que presenten mayor diferencia entre ambas clases. El estudio de medias ha sido aplicado anteriormente para distinguir los electrodos y bandas de frecuencia que más pueden aportar al diagnóstico de la depresión, al igual que la prueba Mann-Whitney, t-student y el análisis multivarianza [64] [71].

## 2.5. Estudios previos

El examen del electroencefalograma ha sido utilizado para medir las ondas cerebrales y encontrar una relación con la depresión, dado que se ha demostrado que las señales cerebrales están relacionadas con enfermedades psiquiátricas y neurológicas. Este examen presenta la ventaja de que es un examen no invasivo, relativamente fácil de aplicar y no excesivamente costoso [41], su valor es de \$50.000 - \$75.000 en Chile. Entre las distintas características del EEG que se estudian para el diagnóstico de depresión se encuentra el análisis del espectro, es decir la potencia asociada a las bandas de las señales según su frecuencia [42] [43]; las características cuantificables de las bandas de frecuencia, como la variación de la frecuencia y la potencia de las bandas en el tiempo. Además, se estudia el grado de libertad y aleatoriedad de las señales [44] [46] [47] y la conectividad de las neuronas. La conectividad de estas se analiza mediante los clústers, que se forman por la conexión entre neuronas según sectores del cerebro, y la densidad y la dispersión de estos [48] [49] [50]. Otros biomarcadores en auge es el potencial evocado, el cual estudia la respuesta de las ondas cerebrales frente a distintos estímulos, como sonidos y tacto, en términos de refracción considerando dirección y velocidad [52]; y la relación entre el sueño y la depresión [53]. Este biomarcador es utilizado por Mison et al.[54], para identificar sujetos de control, depresivos y

con estrés post-traumático, dado que en estos dos últimos co existen los mismos síntomas. En la clasificación entre sujetos de control y depresivos la exactitud no superó el 70 %.

Soares de Aguiar Neto y García Rosa, realizaron el 2019 una revisión de la literatura disponible sobre biomarcadores de EEG asociados a la depresión [7]. Se entiende como biomarcador, una característica que puede ser objetivamente medida y que permite conocer el estado de un proceso biológico, patogénico y/o farmacológico [55]. Los biomarcadores son utilizados para diagnosticar una enfermedad o la probabilidad de desarrollarla y/o predecir el desarrollo de un tratamiento [56]. En la figura 2.5.1 se muestran los resultados de la revisión sistemática, donde se destaca que la mayoría de los estudios, el 45 % utiliza como biomarcador digital el análisis del espectro. El 19 % utiliza el potencial evocado y el 18 %, las características de la señal, donde la Dimensión Fractal de Higuchi (HFD) [57] y la Dimensión de Correlación han demostrado ser buenos discriminadores [42] [44] [45]. Además, el 17 % aborda la conectividad funcional, donde los cerebros depresivos aparentan tener una estructura más aleatoria [51]. Finalmente, el 4 % de la literatura aborda la vigilia en EEG, la cual es una medida de actividad cerebral utilizada para cuantificar el estado de alerta durante el proceso de quedarse dormido. En el 45 % correspondiente al análisis del espectro se considera la asimetría alfa. Esta mide la potencia relativa de la señal alfa entre los dos hemisferios del cerebro [26]. A pesar de ser la asimetría alfa la más estudiada en este campo, se puede aplicar la asimetría de cualquier banda de frecuencia.



**Figura 2.5.1:** Principales biomarcadores digitales estudiados. Fuente: Adaptado de Soares de Aguiar Neto (2019) [7].

Las principales conclusiones de la revisión de Soares de Aguiar [7] son que las ondas gama y teta son buenas herramientas para el diagnóstico de la depresión. Mientras

que la asimetría de alfa y el potencial evocado no son buenos para el diagnóstico, pero sí para la detección de síntomas de esta, pues están asociados a los cambios de ánimo. Además, destacan que las características no lineales del EEG merecen ser estudiadas con más detalle, pues han demostrado buenos resultados [47] [57]. Por otro lado, el estudio destaca la necesidad de estandarizar los estudios relacionados a EEG y trastornos depresivos, pues existe mucha variación entre números de sujetos de estudio, herramientas de diagnóstico del trastorno y equipamiento de EEG, por lo que se obtienen resultados no comparables e incluso a veces contradictorios.

Lee et al.(2018) [58], realizan un estudio de las ondas cerebrales en una población de 100 adultos jóvenes, 50 depresivos y 50 no depresivos, mediante una prueba U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre la poblaciones. Utilizan un equipo de EEG convencional con 20 electrodos según sistema 10-20, para medir las ondas alfa alta, alfa baja, beta, delta y teta. Para diagnosticar se aplicó el Cuestionario sobre la Salud del Paciente-9 (PHQ-9) [19]. En primera instancia, concluyen que el grupo de pacientes depresivos presenta una potencia de onda delta superior al de los no depresivos, mientras que la onda alfa es menor en estos. Finalmente, la regresión lineal demuestra que la potencia alta de alfa y beta de la corteza central izquierda (canal C3) tienen la capacidad de diferenciar entre los depresivos y no depresivos. Mientras que la regresión lineal multivariada, demuestra que solo la onda alfa de alta frecuencia en C3 es capaz de discernir entre estos dos grupos. Estos resultados difieren de la conclusión de la revisión de Soares de Aguiar, pues se descarta la onda theta como un buen discriminador.

En Li et al. (2019) [59] clasifican a 51 pacientes, 24 depresivos, diagnosticados según BDI con un puntaje entre 14 y 28. Para obtener las señales emplearon 128 canales con una frecuencia de muestreo de 250 [Hz]. Luego, desarrollan un sistema CAD para el diagnóstico de la depresión utilizando características espaciales y temporales de las ondas alfa, beta y theta y redes neuronales convolucionales (CNN). La información espacial del EEG la obtienen mediante la localización de los electrodos en la cabeza, mientras que la información temporal mediante cuadros en el tiempo para ver la evolución del potencial. Finalmente, obtienen una exactitud del 85,62%. Luego, en Li et al.(2019a) [41] estudiaron a 28 sujetos, de los cuales 14 fueron diagnosticados como depresivos según el MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional [60]. Durante las mediciones del EEG, se solicita

a los sujetos de estudio que observen imágenes con distintas expresiones faciales, bajo el supuesto que las personas con depresión tienen mayor respuesta a las imágenes negativas. Luego, esto permitiría mayor diferencia en los resultados de EEG entre los sujetos depresivos y los de control. Al igual que en el trabajo anterior, la transformada de Fourier es aplicada para obtener las potencias de las frecuencias alfa, beta y teta. Además, utilizan como característica la información espacio-temporal. Finalmente, utilizan un algoritmo de *deep forest* para extraer nuevas características y catalogarlas según distintos clasificadores como vecino más cercano (KNN), máquinas de vectores de soporte (SVM) y bosques aleatorios (RF). El resultado más preciso fue aplicando SVM, con un 89.02% de pacientes bien catalogados.

Por otro lado, en Zhang et al. (2019) [61] analizan las ondas cerebrales de 170 sujetos, 81 depresivos y 89 no depresivos, siendo de los estudios con mayor número de sujetos. Estos fueron diagnosticados según el Cuestionario sobre la Salud del Paciente-9 (PHQ-9), al igual que en Lee et al. (2018) [58]. Luego, a diferencia de estos, utilizaron 3 electrodos en la parte frontal de la cabeza para realizar las mediciones. En esta investigación extraen del EEG las bandas alfa, beta, teta y gama, esta última rara vez utilizada. Además, aplican la entropía de Renyi [62], la Dimensión de Correlación [47], Complejidad CO [46], características no lineales del EEG y características de la voz como su entonación y timbre. Estos concluyen que el sistema de 3 electrodos es representativo para el diagnóstico de la depresión, obteniendo una exactitud de diagnóstico del 76.41% utilizando un clasificador multi agente con todas las características. Como clasificadores se ocupa SVM, KNN, RF, GNB (Naive Bayes gaussiano), GP (proceso de Gauss), MLP (perceptrón multicapa). Al considerar solo el EEG y un clasificador obtienen una exactitud de 73,53% con MLP y de 72,42% con SVM solo para características de la voz. Destacan que es mejor utilizar la potencia total de las ondas, más que una onda en específico para el diagnóstico.

Dentro de las revisiones realizadas para este trabajo, se destaca que la mayoría utiliza la potencia de las ondas junto con características lineales, aumentando los estudios de las características no lineales en los últimos 3 años. La onda más estudiada es la alfa y la menos estudiada la gamma, mientras que en las características no lineales se destaca la Dimensión Fractal de Higuchi y la conectividad de señales [49] [50]. En la literatura se han encontrado pocos estudios

asociados a la onda gamma, esto puede deberse a que se considera que el 98 % de las señales están en un espectro de 0,5 a 30Hz, y la onda gamma se encuentra sobre éste [43]. El sistema de EEG más aplicado es según el sistema internacional de posicionamiento de electrodos 10-20. El sistema de 3 electrodos en la frente también es utilizado, aunque tiene menores registros, pues es más cómodo para el paciente, es de más fácil utilización y se considera que la parte frontal del cerebro está asociado a las emociones [42]. La población más estudiada son los adultos jóvenes, considerando hombres y mujeres, mayores de 18 hasta 30 años [58]. Se destaca que en todos los artículos revisados, no se considera como una variable del modelo el sexo de los sujetos de estudios, algunas investigaciones incluso no especifican si sus sujetos de estudio están compuestos por hombres y/o mujeres. solo en Zhang et al.(2019) [61], mencionado anteriormente, se entrenan modelos distintos por sexo, alcanzando una exactitud del 76,42 % clasificando depresión en mujeres, 76,39 % en hombres y 76,41 % utilizando ambos sexos. Estos resultados se consiguen aplicando un clasificador multi agente y características lineales y no lineales del EEG. Además, esta investigación considera uno de los mayores números de sujetos con 170.

Se identifican distintos problemas en la clasificación de sujetos con trastorno depresivo y sujetos de control utilizando EEG y otras herramientas. Los principales inconvenientes son la dificultad de conseguir sujetos de estudio y que los estudios son difíciles de comparar entre sí. La mayoría de las investigaciones cuentan con pocos sujetos de estudios, menos de 100. El estudio con el mayor número de sujetos encontrados cuenta de 348, de los cuales 144 presentan depresión y 204 son sujetos de control[63]. Este estudio tiene una exactitud del 76,6 %, utilizando características lineales y no lineales y regresión lineal como clasificador. En general, los datos no son públicos, lo que no permite que otros investigadores se basen en el mismo conjunto de datos para sus análisis y las bases de datos particulares difieren en no solo en los sujetos (número y distribución de estos por sexo y edad), sino que también en el número de canales a considerar y criterio de depresión según el cual etiquetar a los sujetos. Los diferentes electrodos y número de estos aplicados en la toma del electroencefalograma, también repercuten en los resultados, y ha sido poco estudiado. En Bachmann et al. (2018)[64] y Saedi et al. (2020)[65], analizan los distintos canales del electroencefalograma, identificando los canales y las potencias por canales que presentan mayores diferencias entre sujetos de

control y depresivos. Estos estudios analizan 30 y 19 canales respectivamente, luego se desea completar esta información identificando los canales y bandas más significativos considerando 60 canales según posicionamiento 10-20.

Con respecto a los modelos entrenados, en los últimos años han aumentado los estudios que utilizan herramientas de *deep learning*, resaltando las redes neuronales, para clasificar los sujetos [49] [66]. Se destaca que la mayoría de los estudios buscan clasificar muestras de las señales de electroencefalograma, y no a los pacientes. Luego, al momento de entrenar el modelo no se especifica si se usa alguna técnica para garantizar que las muestras de un sujeto no se repiten dentro de los grupos de entrenamiento y testeo. Mao et al. (2018) [67] obtuvieron una exactitud del 77,2% clasificando muestras de 34 pacientes, utilizando las ondas alfa, beta y theta más características temporales y espaciales, como clasificador utilizaron redes neuronales convolucionales. Ellos destacan que dividieron las muestras de los sujetos estrictamente entre entrenamiento y control, en el caso de no considerar esta división, el modelo obtenía una exactitud del 99%. Mahato y Paul (2020) logran una exactitud del 88,33% clasificando 63 sujetos, utilizando características lineales y SVM [68]. En Seal et al., (2021) clasifican 34 sujetos y obtienen una exactitud del 91,4% al separar las muestras de entrenamiento y testeo según sujetos, mientras que si no consideran los sujetos al realizar la separación, obtienen una exactitud del 99,37% [69]. Las investigaciones de Saeedi et al (2020) [49] y Sharma et al. (2021)[66] tienen una exactitud sobre el 99%, clasificando muestras de 63 y 45 sujetos respectivamente. Sin embargo, no se menciona que se hayan entrenado las muestras de los sujetos de forma separada. En la tabla 2.5.1, se resumen los resultados con los cuales se desea comparar este trabajo, pues consideran una separación de datos clara entre sujetos de entrenamiento y de testeo. Se destacan en negrita los estudios que utilizan el mismo instrumento(BDI) que la base de datos de este trabajo para diagnosticar a los sujetos.

Por otra parte, existen pocos estudios enfocados en el estudio de canales y del aporte de cada uno en la clasificación entre sujetos de control y sujetos depresivos. Entre estos se destacan los estudios realizados por Hosseinifard el 2013 [43] y por I-Mei el 2021 [70]. En el primer trabajo se aplica una prueba t para evaluar la diferencia entre las frecuencias alfas en 19 canales de ambos grupos de estudios. En este estudio se concluyó que los canales con una diferencia de  $p < 0,005$  eran C3, P3, O1, F7, T3 y O2. Se destaca que dentro de estos canales el único correspondiente

**Tabla 2.5.1:** Resumen investigaciones de interés. Se detallan autores, año de publicación, número de sujetos que utilizan en el estudio donde *D depresivos*, *M mujeres*, características de análisis y exactitud obtenida. El superíndice EEG se aplica cuando los trabajos obtuvieron más de una exactitud para distinguir el resultado obtenido al utilizar solo características del electroencefalograma.

Autores	Sujetos	N°canales EEG	Características	Exactitud (%)
<b>Mahato et al.(2020) [68]</b>	<b>63 (33D, 27M)</b>	<b>19</b>	<b>alfa, alfa1, alfa2, beta, delta, theta y asimetría theta</b>	<b>88.33</b>
Uyulan et al.(2020) [73]	92 (45D)	19	alfa, beta, theta	92.66
Li et al.(2019) [41]	28 (14D)	16	alfa, beta, theta con características espacio-temporales	89.02
<b>Li et al.(2019a) [59]</b>	<b>51 (24D, 15M)</b>	<b>128</b>	<b>alfa, beta, theta con características espacio-temporales</b>	<b>85.62</b>
Zhang et al.(2019) [61]	170 (81D, 98M)	3	alfa, beta, delta, theta, entropía Renyi, CD, CO-C, características vocales	76.41-73,53 <sup>EEG</sup>
Ding et al.(2019) [63]	348 (144D, 222M)	5	DFA, LE, SL, actividad electrodérmica, movimientos oculares	79.63 y 72,41 <sup>EEG</sup>
Mao et.al(2018) [67]	34 (17D, 10M)	64	alfa, beta, theta con características espacio-temporales	77.20
<b>Wu et al.(2018) [74]</b>	<b>55 (24D, 32M)</b>	<b>29</b>	<b>alfa, beta, delta, theta, gamma</b>	<b>83.64</b>
<b>Hosseinifard et al.(2013)[43]</b>	<b>90(45D)</b>	<b>19</b>	<b>alfa, beta, theta, delta, HFD, CD, FDA, exponente de Lyapunov</b>	<b>90.00</b>

al hemisferio derecho es 02.

En el caso del estudio realizado por Lin el 2021 [70] estudian los canales y características que más se diferencian entre sujetos con trastorno depresivo mayor con sintomatología ansiosa. Para esto, aplican el test de Pearson en el valor total y relativo de las potencias de las ondas alfa, beta, delta y theta correspondiente a 11 canales del EEG ( Fz, Cz, Pz, C3, C4, F3, F4, P3, P4, O1 y O2). Considerando un valor p de 0,001, se concluye que las características que más se diferencian son el valor beta y delta de Fz, beta, delta y theta de Cz, beta de F3, beta y delta de

F4, beta de C3, y beta y delta de C4. Se destaca que la frecuencia de banda que más se repite es la onda beta.



## Capítulo 3

# Objetivos de Estudio

El presente trabajo de tesis busca desarrollar un modelo de aprendizaje automatizado, *machine learning*, que mediante las características entregadas por el EEG, sirva para apoyar el diagnóstico de la depresión. Se centra en complementar los estudios disponibles sobre las componentes de las potencias de las frecuencias de la señal, analizando un mayor número de canales. Además, se propone un nuevo método de selección de características para el desarrollo del modelo, que permite identificar las características que presentan más diferencias. Finalmente, se busca determinar el poder predictivo de las características del EEG seleccionadas, comparando distintos clasificadores, y estableciendo un método de apoyo al diagnóstico.

### 3.1. Hipótesis

Es posible desarrollar un modelo de aprendizaje automatizado para clasificación de depresión a partir de exámenes clínicos de EEG que basado en un análisis de las características del EEG y la selección de canales, obtenga resultados comparables a los del estado del arte y aportando nuevos antecedentes, utilizando la base de datos "Patient Repository for EEG Data + Computational Tools"[72].

## 3.2. Objetivo General

Determinar las características y canales del EEG que más aportan a la clasificación de sujetos depresivos y de control y junto a estos desarrollar un modelo de aprendizaje automatizado que permita apoyar el diagnóstico de depresión mediante biomarcadores digitales.

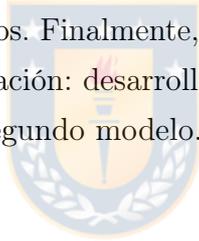
## 3.3. Objetivos Específicos

- Analizar las señales de electroencefalograma de una base de datos pública, compuesta por pacientes depresivos y sujetos de control, y extraer características relevantes para la clasificación.
- Seleccionar los canales del electroencefalograma y bandas de frecuencias que más aportan a la clasificación entre sujetos depresivos y de control.
- Aplicar métodos de aprendizaje automatizado sobre las características para la clasificación de la depresión e identificar potenciales biomarcadores digitales de esta según los canales.
- Evaluar los resultados de los algoritmos aplicados para la detección de trastornos depresivos, comparando los diferentes métodos probados y los resultados del estado del arte.

# Capítulo 4

## Materiales y Métodos

En este capítulo, primero se describe la base de datos disponible, destacando sus principales estadísticos y las diferencias que se observan entre los grupos de estudio de control y depresivos. Finalmente, se describe el método a utilizar según las tres etapas de la investigación: desarrollo de un modelo predictivo, estudio de canales y desarrollo de un segundo modelo.



### 4.1. Datos Disponibles

Se utiliza una base de datos obtenida desde "Patient Repository for EEG Data + Computational Tools"<sup>1</sup> [72] correspondiente al proyecto *Brain Rest* con código d003. El equipo utilizado es un EEG Neuroscan de 64 canales con una frecuencia de 500Hz, con los electrodos posicionados según sistema internacional 10-20. La base de datos está compuesta por las mediciones de electroencefalograma de 121 sujetos, 46 depresivos (34 mujeres y 12 hombres) y 75 sujetos no depresivos (40 mujeres y 35 hombres), diagnosticados según el Inventario de Depresión de Beck [24]. Todos los participantes tienen entre 18 y 25 años.

El EEG fue aplicado a cada participante durante la vigilia, considerando periodos de ojos abiertos y ojos cerrados. Estos estados fueron registrados y son parte de la base de datos. Esta base de datos forma parte de un estudio de James Cavanagh del 2019, en el cual se buscaba determinar que los pacientes depresivos

<sup>1</sup><http://predict.cs.unm.edu/downloads.php>

y ansiosos tienen un proceso de aprendizaje distinto a los sujetos de control [72]; sin embargo, los resultados correspondientes a estos datos no fueron publicados. Además de los datos del EEG, la base de datos contempla los puntajes de cada sujeto en dos test, el Inventario de Depresión de Beck y el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI). El primero es el que se utiliza para poder distinguir entre sujetos depresivos, puntaje BDI mayor 13, y sujetos de control, puntaje BDI menor a 7. Los sujetos con puntaje entre 7 y 13 son ignorados en este estudio. El segundo test se utiliza para apoyar el diagnóstico de trastorno ansioso y distinguirlo del diagnóstico depresivo, luego un mayor puntaje indica un mayor nivel de ansiedad, con puntaje máximo 80. Este segundo puntaje no es considerado en el presente estudio.

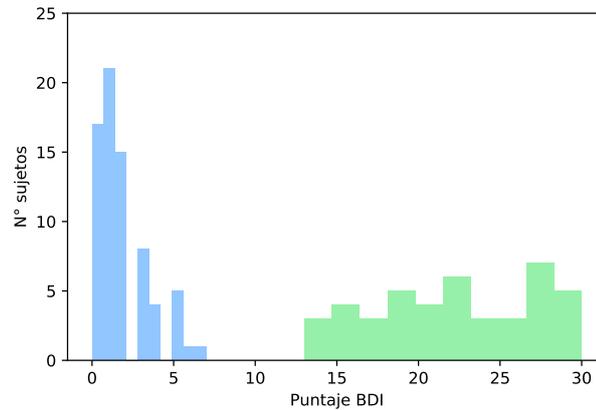
Al realizar una primera revisión de la base de datos se observa que existen mediciones con datos atípicos y que la duración de las mediciones varía entre diferentes sujetos. Dado lo anterior, se realiza un recorte en el número de participantes y se estableció una duración de EEG para todos de 7,19 minutos, lo que corresponde a un total de 215.744 datos por canal por sujeto. En la tabla 4.1.1 se detallan los 114 sujetos finales. En la tabla 4.1.2 se detalla la distribución de edades de los participantes, mientras que en la tabla 4.1.3 y 4.1.4 se muestra la distribución de los puntajes BDI y STAI según grupo de control.

**Tabla 4.1.1:** Distribución de sujetos de base de datos disponible

	Sujetos con depresión	Sujetos control	Total
Mujeres	31	40	71
Hombres	12	31	43
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>71</b>	<b>114</b>

**Tabla 4.1.2:** Principales estadísticas de la edad de los participantes según grupo

Grupo	Mínimo	Máximo	Media
Mujeres con depresión	18	21	18.5
Hombres con depresión	18	24	19.1
<b>Total sujetos con depresión</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>18.6</b>
Mujeres control	18	23	19.0
Hombres control	18	23	19.0
<b>Total sujetos control</b>	<b>18</b>	<b>23</b>	<b>19.0</b>



**Figura 4.1.1:** Distribución puntajes BDI. En celeste los sujetos de control y en verde los sujetos depresivos.

**Tabla 4.1.3:** Principales estadísticas de los puntajes BDI obtenidos según grupo

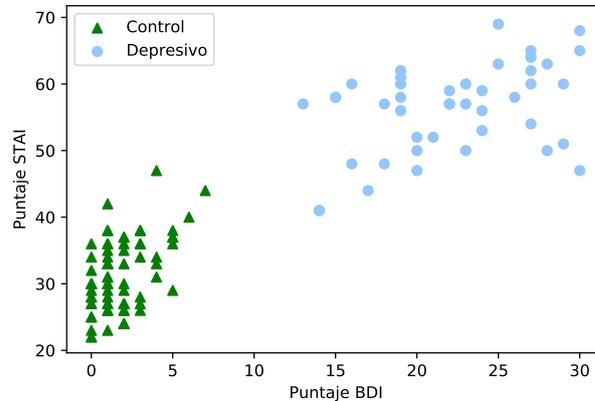
Grupo	Mínimo	Máximo	Media
Mujeres con depresión	13	30	21,8
Hombres con depresión	14	30	23,2
<b>Total sujetos con depresión</b>	<b>13</b>	<b>30</b>	<b>22,2</b>
Mujeres control	0	6	1,5
Hombres control	0	6	2,9
<b>Total sujetos control</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>1,8</b>

**Tabla 4.1.4:** Principales estadísticas de los puntajes STAI obtenidos según grupo

Grupo	Mínimo	Máximo	Media
Mujeres con depresión	41	68	56,4
Hombres con depresión	41	69	55,6
<b>Total sujetos con depresión</b>	<b>41</b>	<b>69</b>	<b>56,2</b>
Mujeres control	22	47	30,9
Hombres control	23	40	31,8
<b>Total sujetos control</b>	<b>22</b>	<b>47</b>	<b>31,3</b>

## 4.2. Análisis de señales

Luego de realizar una revisión de los datos disponibles, mediante un análisis gráfico, se determina un total de 114 registros disponibles, de 60 canales cada uno, para el desarrollo del modelo. Estos registros corresponden a 41 sujetos depresivos y 71 de control. La disminución de sujetos se debe a que no estaban todos los archivos de EEG disponibles en la base de datos y que al hacer la revisión por sujeto, se encontró uno que tenía escalas muy distintas a los demás, por lo que se



**Figura 4.1.2:** Distribución puntajes STAI según puntaje BDI

asume que fue medido con otra ganancia (los datos eran 100 veces mayor al de los otros sujetos). Además, se disminuye de 64 a 60 canales, por sugerencia de los propietarios de la base de datos, pues dos canales corresponden a los electrodos ubicados en los mastoides como referencia, y otros dos fueron posicionados a la altura del cerebelo.

Los sujetos fueron caracterizados conforme a su clasificación, entre sujetos de control y pacientes depresivos, según el voltaje de sus armónicos. Se aplicó un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) de paso banda con frecuencias de corte  $1[Hz]$  y  $150[Hz]$ , pues la mayoría de la frecuencia gamma se observa hasta los  $100[Hz]$  y poner el corte en ese mismo límite podría afectar los armónicos cercanos. El valor final de rangos de frecuencias usados se encuentra en la tabla 4.2.1. Las frecuencias son obtenidas aplicando el método de Welch con ventana Hamming y una superposición de ventanas del 50 %.

**Tabla 4.2.1:** Intervalos de frecuencias

Onda	Frecuencia [Hz]
alfa ( $\alpha$ )	9-14
beta ( $\beta$ )	15-30
theta ( $\theta$ )	5-8
delta ( $\delta$ )	1-4
gamma ( $\gamma$ )	31-100

En las tablas 4.2.2, 4.2.3, se evidencia la diferencia de la potencia promedio según las bandas de frecuencia, siendo la onda alfa y theta menores en los sujetos clasificados como depresivos. La mayor diferencia se encuentra en las ondas alfa,

donde las ondas de los sujetos depresivos representan el 70 % de las ondas de los sujetos de control. Dado el valor de la desviación estándar se destaca que existen muchos valores atípicos en la muestra, lo que provoca altos valores de desviación.

**Tabla 4.2.2:** Estadísticos potencia de las bandas de frecuencia

Ondas	Sujetos con depresión( $\mu V$ )	Sujetos control( $\mu V$ )	Depresión/Control (%)
alfa	6,040 $\pm$ 4,277	8,504 $\pm$ 7,808	70
beta	1,738 $\pm$ 1,592	1,574 $\pm$ 2,063	110
delta	119,586 $\pm$ 92,308	109,999 $\pm$ 98,175	109
theta	14,602 $\pm$ 9,843	15,049 $\pm$ 12,030	97
gamma	0,602 $\pm$ 0,649	0,579 $\pm$ 1,111	104

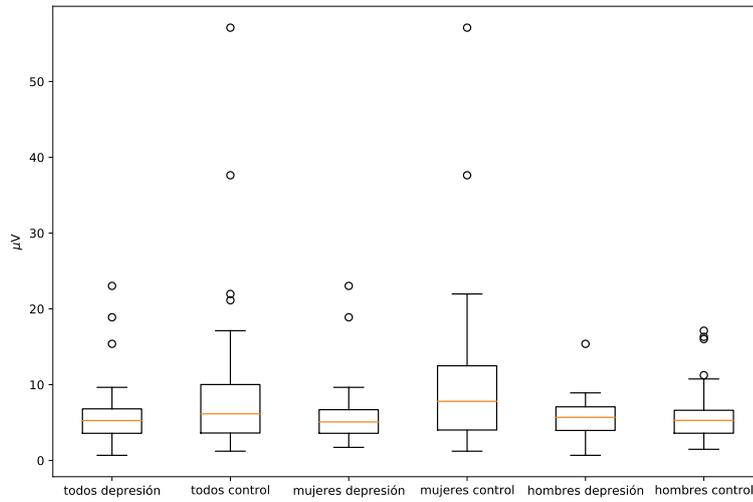
**Tabla 4.2.3:** Valores mínimos y máximos de la potencia de frecuencia de bandas

Estadístico	Sujetos	alfa( $\mu V$ )	beta( $\mu V$ )	delta( $\mu V$ )	theta( $\mu V$ )	gamma( $\mu V$ )
Mínimo	Control	0,679	0,350	22,378	2,957	0,060
	Depresivos	1,225	0,245	17,844	3,082	0,051
Máximo	Control	23,035	8,210	476,390	50,407	2,790
	Depresivos	57,106	14,695	511,095	70,639	8,355

En las figuras 4.2.1, 4.2.3, 4.2.5, 4.2.7, se grafica la distribución de potencias de cada banda, considerando el grupo total de estudio, las mujeres y los hombres por separado. Se destaca que las bandas presentan una diferencia más pronunciada en el grupo de las mujeres. Además, la diferencia con los hombres suele ser inversa, por lo que en el grupo total, la diferencia entre los grupos se estrecha. Esto puede ser propio de la base de datos, o de la población en general. Se necesitan mayores estudios para poder determinarlo.

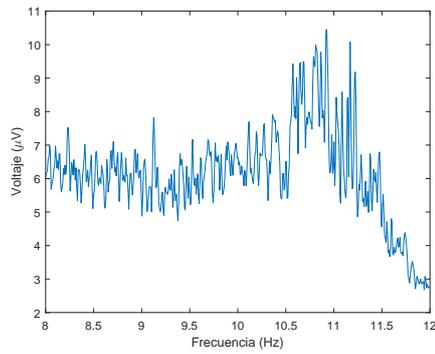
Luego, en las figuras 4.2.2, 4.2.4, 4.2.6, 4.2.8, 4.2.10 se observa el contraste entre la potencia de las ondas según grupo. Para obtener dichos gráficos, se considera el promedio de las potencias por cada banda de frecuencias, de acuerdo a la clasificación de los sujetos, creando un caso promedio por clasificación. Se considera una frecuencia de muestreo de 500[Hz] y un tiempo de medición de 7,19 minutos, el paso de la frecuencia analizada es 0,0076[Hz]. Es decir, la onda alfa considera los valores 8,0032[Hz], 8,0109[Hz] hasta 11,9934[Hz].

Todos estos gráficos son construidos luego de aplicar el filtro paso banda desde 1[Hz] a 150[Hz] y de obtener las frecuencias de bandas por método de Welch con ventana Hamming y una superposición de ventanas del 50 %.

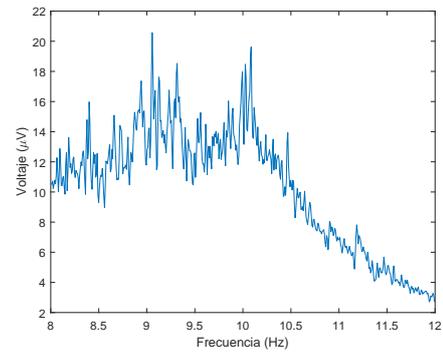


**Figura 4.2.1:** Gráfico comparación voltaje de bandas alfa según sujetos de estudio

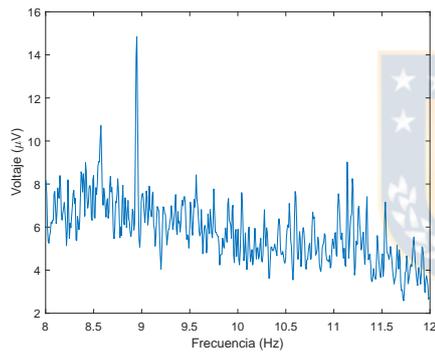




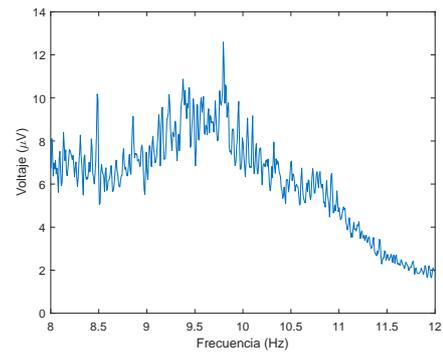
(a) Mujeres depresión



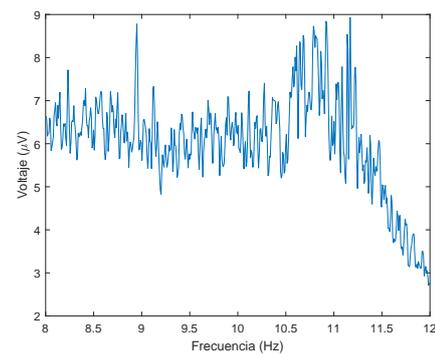
(b) Mujeres control



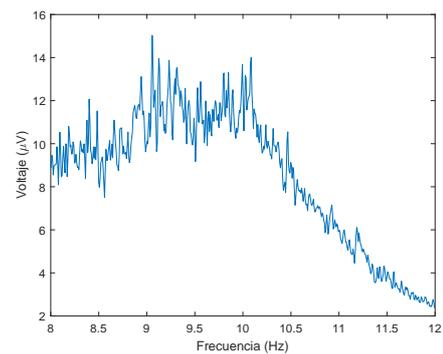
(c) Hombres depresión



(d) Hombres control



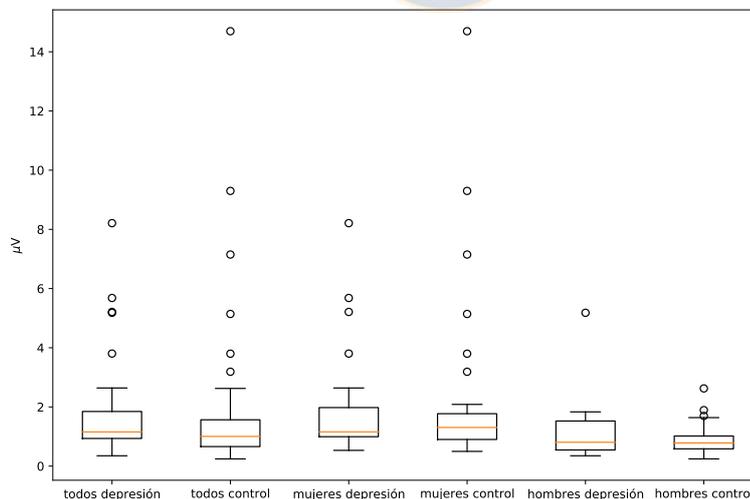
(e) Sujetos depresión



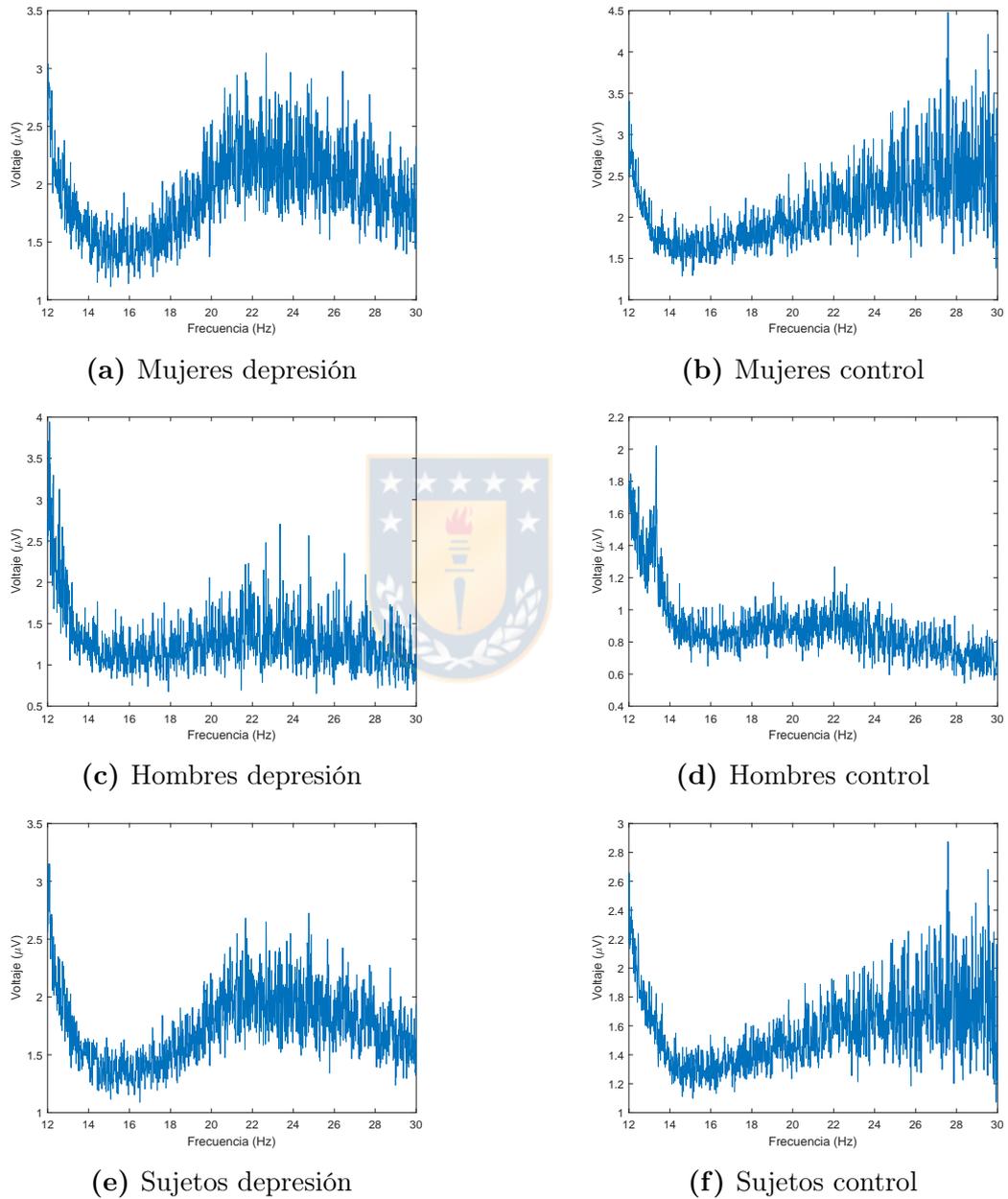
(f) Sujetos control

**Figura 4.2.2:** Promedio onda alfa por sujetos según sexo

En el caso de la onda alfa, figura 4.2.2 se observa que, sobre los  $10[Hz]$  existe una disminución del voltaje para el grupo de las mujeres de control. Mientras que en el promedio del grupo de las mujeres con depresión hay un leve aumento del voltaje en los  $10[Hz]$  y la disminución se produce después de los  $11[Hz]$ . En el caso del gráfico de todos los grupos de estudio, figura 4.2.2, se observa un *peak* de voltaje a los  $9[Hz]$ , siendo este más pronunciado en el grupo de hombres depresivos. Además, este grupo presenta en promedio un voltaje de onda alfa más constante, disminuyendo levemente, mientras que el grupo de hombres de control tiene una disminución pronunciada desde los  $10[Hz]$ . Al comparar las ondas alfas del promedio de sujetos depresivos y de control, se aprecia que los sujetos con depresión tienen un voltaje que oscila entre los  $5$  y  $9\mu V$  con una disminución desde los  $11[Hz]$ . Mientras que el voltaje de los sujetos de control oscila entre los  $7$  y  $16\mu V$  con una disminución desde los  $10[Hz]$ , figura 4.2.2. En la figura 4.2.1, se ve que el grupo de mujeres de control tiene una mayor mediana y dispersión de datos que el grupo de mujeres con depresión. En el caso de los hombres, el estadístico de mediana y varianza es similar entre las clasificaciones. Si se consideran los estadísticos principales de la onda alfa del consolidado, se destaca que los sujetos de control tienen una mayor dispersión de datos, figura 4.2.1.

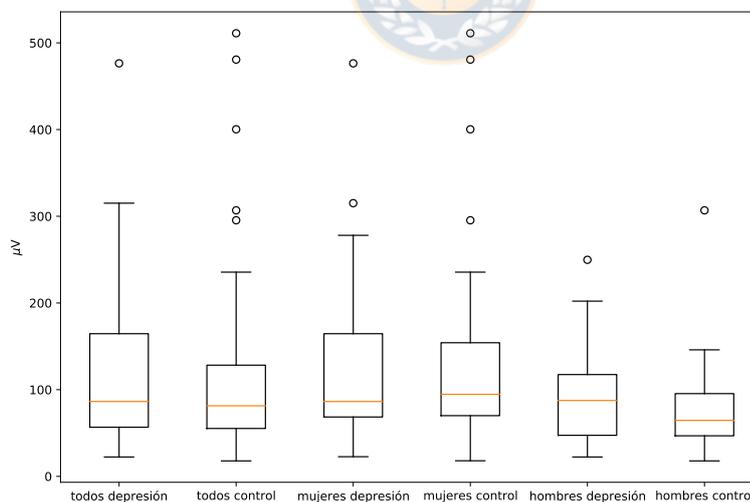


**Figura 4.2.3:** Gráfico comparación voltaje de bandas beta según sujetos de estudio

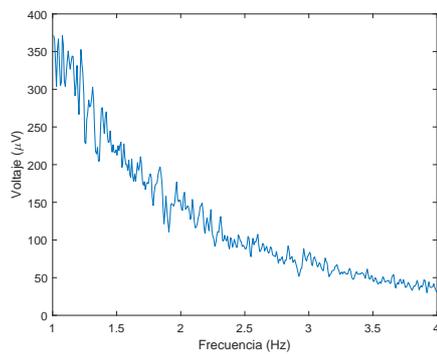
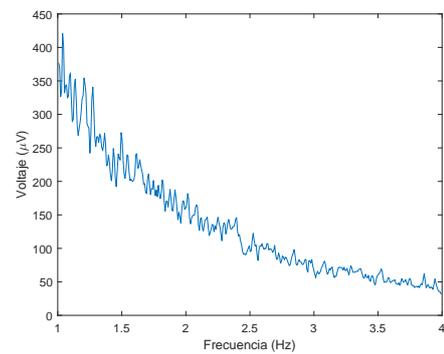
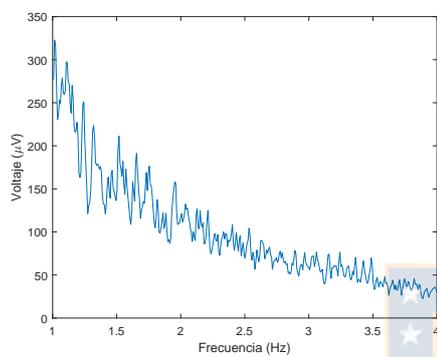
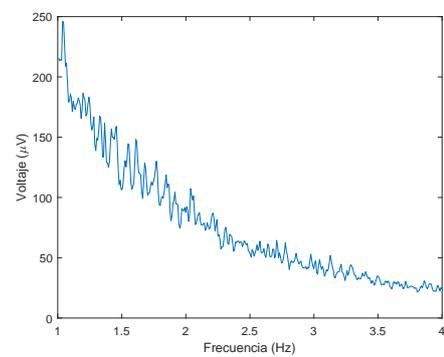
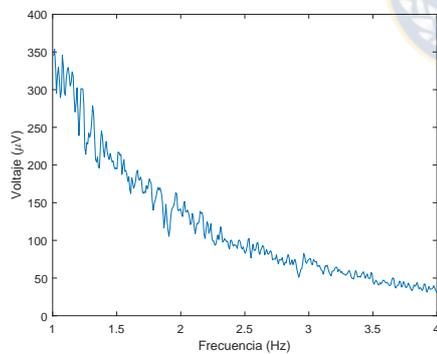
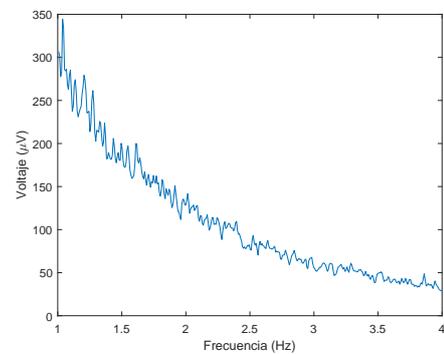


**Figura 4.2.4:** Promedio onda beta por sujetos según sexo

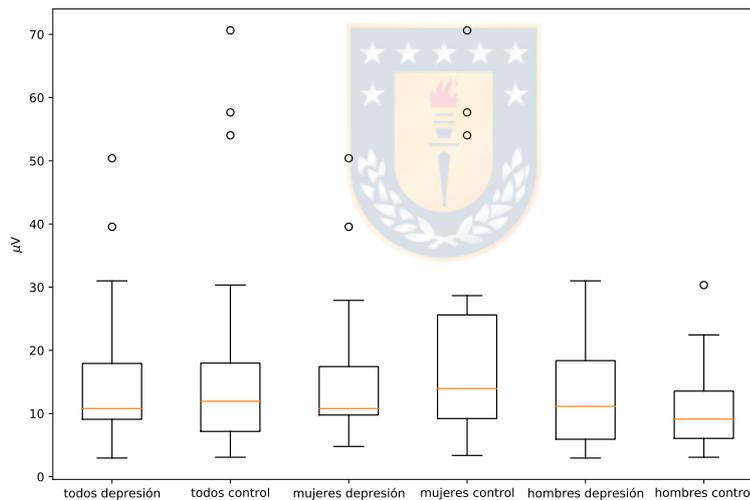
Al observar las gráficas de la onda beta en la figura 4.2.4 para el grupo de mujeres queda en evidencia la diferencia de voltaje entre grupos de estudios para las frecuencias mayores a  $22[Hz]$ . Para el caso promedio de mujeres con depresión existe una leve pendiente negativa, más pronunciada desde los  $24[Hz]$ , con una concentración alrededor de la potencia  $2\mu V$ . Mientras que para el caso promedio de mujeres de control hay un aumento de potencia con una concentración cerca de a potencia  $2,5\mu V$ . En el caso promedio de los hombres, la forma de la curva es similar, luego se diferencia en la magnitud del voltaje. El voltaje del grupo de hombres con depresión es mayor al de los hombres de control. En el caso promedio, los sujetos con depresión tienden a disminuir el voltaje desde los  $22[Hz]$  y los sujetos de control tienen a aumentar el voltaje. En el caso del gráfico que consolida la información de los sexos, se mantiene la tendencia de la gráfica de las mujeres. A diferencia del gráfico por sexos, en el caso del consolidado, el promedio de los datos entre clases es más cercano, sobre todo considerando las frecuencias sobre los  $22[Hz]$ . En la figura 4.2.3, se evidencia que los sujetos depresivos y de control tienen una mediana similar, pero los depresivos poseen un voltaje mayor que los sujetos de control, figura .



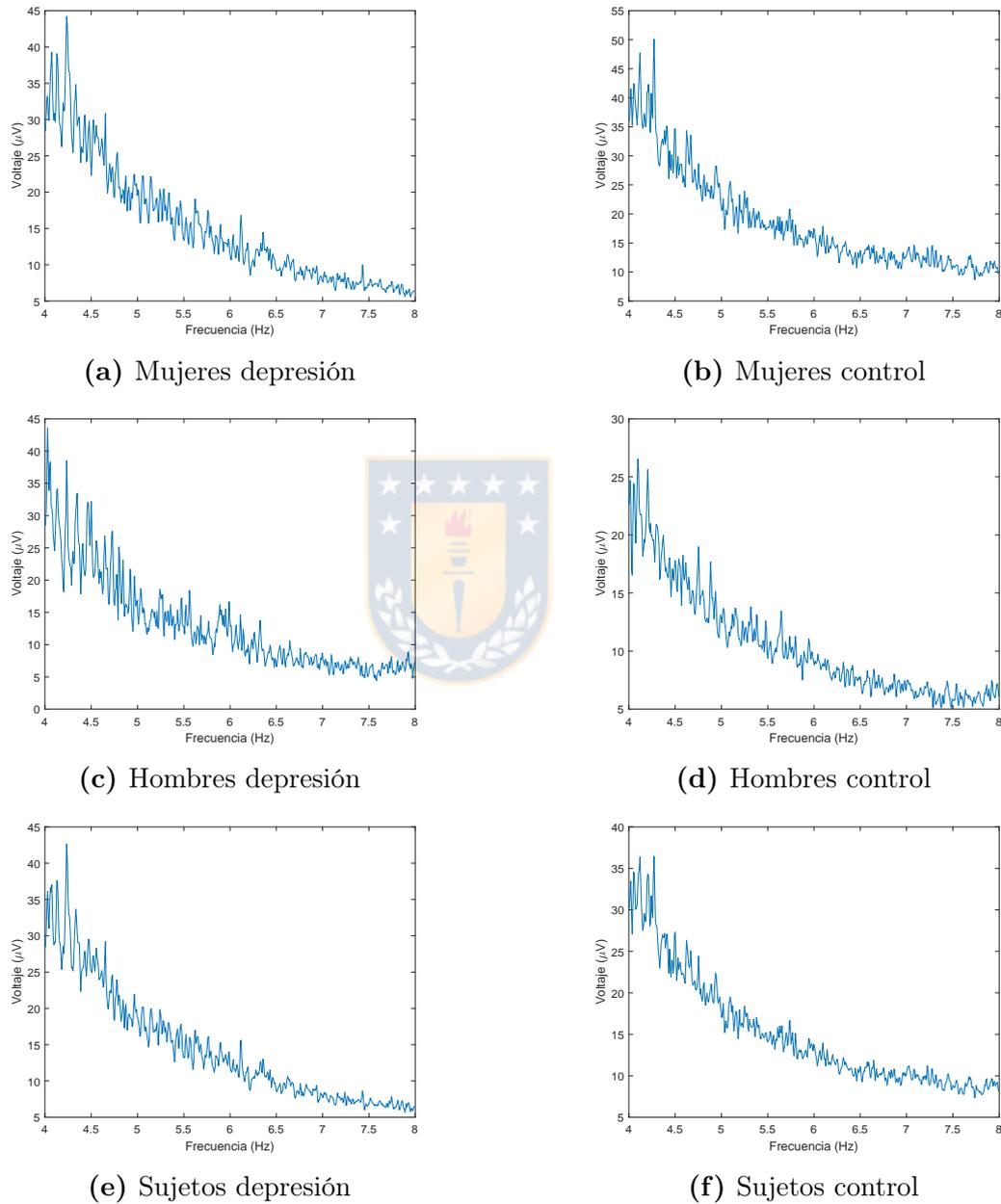
**Figura 4.2.5:** Gráfico comparación voltaje de bandas delta según sujetos de estudio

**(a)** Mujeres depresión**(b)** Mujeres control**(c)** Hombres depresión**(d)** Hombres control**(e)** Sujetos depresión**(f)** Sujetos control**Figura 4.2.6:** Promedio onda delta por sujetos según sexo

Al analizar la onda delta en la figura 4.2.6, se destaca que en los casos promedio las curvas son similares, diferenciándose principalmente en la magnitud de los voltajes. En general, los hombres de control tienen una onda delta de menor voltaje a los otros grupos, siendo la mayoría de los datos bajo los  $100\mu V$  con un *peak* de  $150\mu V$ . Los hombres depresivos tienen la mitad de sus valores delta sobre los  $100\mu V$  con un *peak* sobre  $200\mu V$ , figura 4.2.6. En la figura 4.2.5, se observa que los estadísticos para las mujeres depresivas y de control son similares, con una mediana cerca de los  $90\mu V$ , teniendo las mujeres depresivas una mayor dispersión de datos de alto voltaje. Para el caso de los hombres, existe mayor diferencia en la onda delta, donde la mediana de los hombres de control es menor a las de los depresivos. En el consolidado de sexos, se mantiene esta tendencia, con una mediana similar pero una dispersión de datos mucho mayor para los sujetos depresivos que destacan con un mayor voltaje.

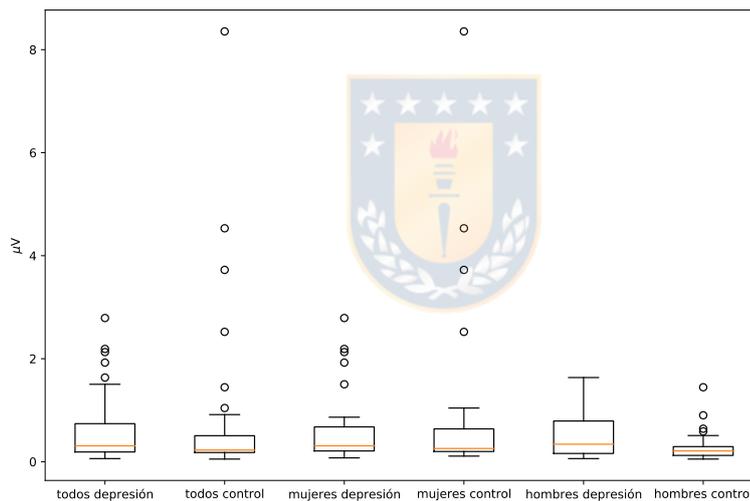


**Figura 4.2.7:** Gráfico comparación voltaje de bandas theta según sujetos de estudio

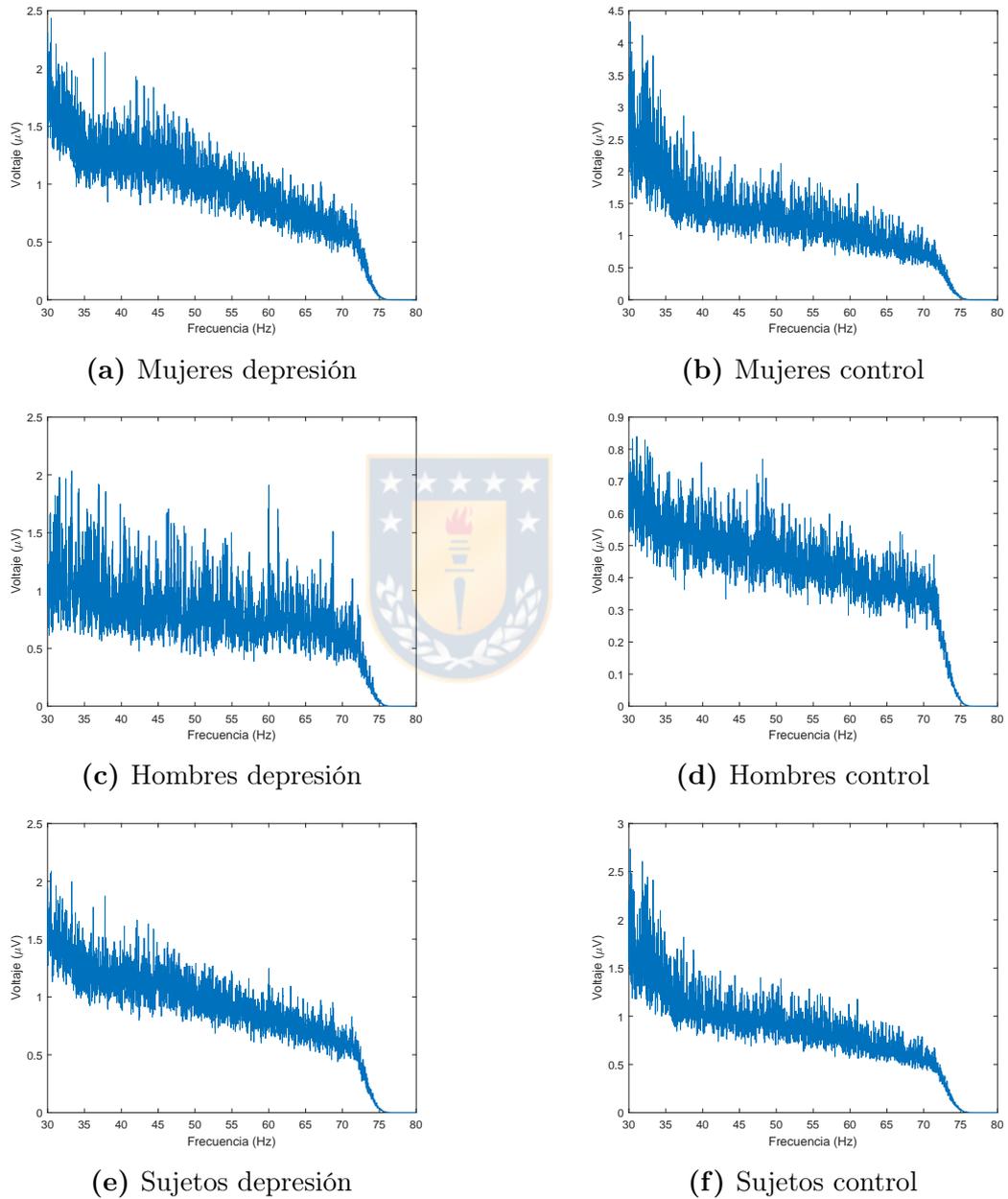


**Figura 4.2.8:** Promedio onda theta por sujetos según sexo

Si observamos las ondas thetas, figura 4.2.8, concluimos que todas las curvas del caso promedio presentan una morfología similar, siendo esta onda la menos representativa para diferenciar los grupos. En el caso de las gráficas de las mujeres de control, estas presentan una pendiente menos pronunciada que las del grupo de las mujeres depresivas. Las mujeres de control, en la figura 4.2.7, tienen armónicos de mayor voltaje, lo que se debe a que tienen una mayor dispersión de datos y un número más extremo de puntos atípicos. En el caso del estudio de los hombres, el análisis es contrario al de las mujeres, el grupo de los hombres de control tiene una menor dispersión de datos, con una mediana levemente menor a los de los hombres de control. Al considerar el consolidado de ambos grupos, la diferencia disminuye y se consideran los valores de los armónicos más bien semejantes en términos de dispersión.



**Figura 4.2.9:** Gráfico comparación voltaje de bandas gamma según sujetos de estudio



**Figura 4.2.10:** Promedio onda gamma por sujetos según sexo

Al revisar las ondas gamma, en la figura 4.2.10, llama la atención la disminución del voltaje sobre los  $70[Hz]$ , lo que se debe en parte a la aplicación de los filtros hasta los  $150[Hz]$ . A pesar de que en todos los casos promedios, el voltaje de la onda gamma va decreciendo, este fenómeno es menos notorio para los hombres con depresión dado que sus armónicos se mantienen dentro de un mismo intervalo. Al revisar la figura 4.2.9 se observa que en todos los casos se repite que los voltajes de los grupos de control son menores que en los grupos con depresión. Se destaca que para la onda gamma hay un mayor número de puntos atípicos que para los otros casos. Además, al ser la magnitud de los datos menor que para las otras ondas, estos puntos se aprecian fácilmente.

Dado que la base de datos está compuesta por más mujeres que hombres, la gráfica agregada de todos los sujetos suele parecerse a la gráfica de solo las mujeres. Se destaca que, al igual que en lo observado en la tabla 4.2.2, en primera instancia la frecuencia que parece diferenciarse más entre sujetos es la onda alfa.



## 4.3. Desarrollo de Modelos

Este trabajo se divide en tres secciones: primero se implementa un modelo de aprendizaje automatizado, luego se realiza un análisis de los canales del EEG que más aportan a la diferenciación de sujetos depresivos y de control, para concluir con un nuevo modelo de aprendizaje automatizado que utiliza lo aprendido en la segunda sección. Finalmente, se busca determinar cuál modelo tiene mejores resultados, identificando las características más importantes para el diagnóstico.

En las tres secciones de este trabajo se utiliza la potencia de las ondas cerebrales, siendo estas alfa, beta, delta, theta y gamma, para realizar un análisis de frecuencia. Con este fin, se considera como primer paso el preprocesamiento de las señales. Este preprocesamiento se basa en una limpieza de los datos, donde se busca eliminar el ruido. Luego, se aplica un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) de paso banda, donde se eliminan las frecuencias altas y bajas. Según la bibliografía, el límite elegido puede ser un número fijo en términos de la frecuencia de la señal o puede determinarse como un valor porcentual. En este trabajo se aplica un valor fijo determinado entre  $1[Hz]$  y  $150[Hz]$  como el aplicado en el análisis de las señales. Se destaca que la frecuencia de muestreo de los datos es de  $500[Hz]$ , luego, se pueden obtener armónicos de hasta  $250[Hz]$ . También se aplica un filtro Notch de  $60[Hz]$  para eliminar la interferencia provocada por la corriente eléctrica.

Al obtener la señal filtrada, se aplica el Método Welch [75], el cual obtiene la frecuencia y potencia de cada señal al aplicar la FFT por ventanas y sacando un promedio. Luego, este permite separar las bandas alfa, beta, delta, theta y gamma. El preprocesamiento de los datos y la obtención de estos potenciales biomarcadores se realiza en Matlab. Una vez se obtienen los datos de los sujetos de estudio, se realiza una revisión manual de los datos por frecuencia por sujeto, para asegurar que todos se encuentren en una misma escala.

### 4.3.1. Desarrollo de un modelo de aprendizaje automatizado

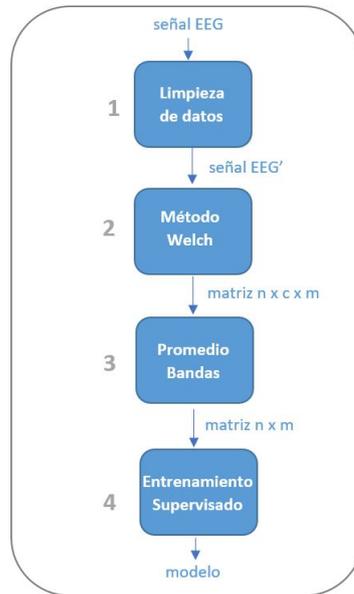
Utilizando lo datos descritos anteriormente, se propone un modelo de entrenamiento supervisado para apoyar el diagnóstico de depresión. Los datos de entrada de este modelo son los promedios de la potencia de las bandas de

frecuencia obtenida en todos los canales del EEG por cada sujeto. En este enfoque se considera utilizar todas las bandas y realizar una selección de características y reducción de dimensionalidad que permita mejorar el resultado, disminuyendo los datos de entrada necesarios.

Los clasificadores utilizados en el modelo son bosques aleatorios, SVM y *gradient boost*. Los modelos predictivos se programaron en el lenguaje de programación Python utilizando la biblioteca scikit-learn [76].

En la figura 4.3.1 se muestra el modelo a aplicar. En la primera etapa, se aplican los filtros para limpiar la señal bruta del EEG, como salida se obtiene la señal EEG', correspondiente a la señal sin ruido. En la segunda etapa, se aplica el método Welch que separa la señal en bandas de frecuencias. Estas frecuencias son los valores de potencia de alfa, beta, delta, theta y gamma. Como salida se obtiene una matriz  $n \times m$ , donde  $n$  es el número de sujetos de estudio,  $c$  el número de canales y  $m$  el número de bandas. En la tercera etapa, se calcula el promedio del valor de cada banda considerando todos los canales. Luego, la salida de esta etapa es una matriz  $n \times m$ . Finalmente, la última etapa corresponde al entrenamiento supervisado, el cual entrega el modelo desarrollado. En la etapa del entrenamiento supervisado, se separan los sujetos en grupo de entrenamiento y grupo de prueba con el fin de poder evaluar el desempeño del modelo en datos que no fueron utilizados para ajustarlo. Además, se utiliza la técnica de validación cruzada para definir los hiperparámetros de los clasificadores utilizados.

El modelo es evaluado según qué tan efectivo es en diferenciar entre los pacientes depresivos y el grupo de control. Los indicadores más utilizados para comparar los desempeños de los modelos son la exactitud (*accuracy*), ecuación 4.3.1, correspondiente a la proporción de sujetos bien identificados; la especificidad, ecuación 4.3.2, correspondiente a la proporción de sujetos diagnosticados como negativos que sí cumplen la condición con respecto a todos los diagnosticados como tal; y la sensibilidad, ecuación 4.3.3, la cual mide la proporción de sujetos diagnosticados como positivos que sí cumplen la condición con respecto al total de positivos. En este trabajo, teniendo en cuenta que se está trabajando con un conjunto de datos desbalanceado, con mayor número de sujetos de control que de depresivos, se utiliza la exactitud balanceada, ecuación 4.3.5. La exactitud balanceada (*balanced accuracy*) es el promedio entre la especificidad y la sensibilidad; es decir, el promedio entre el total de depresivos que fueron bien



**Figura 4.3.1:** Pasos del método a aplicar

clasificados y el total de sujetos de control bien clasificados. En la figura 4.3.2, se presenta la matriz de confusión, la cual permite conocer el número de sujetos que fueron bien o mal diagnosticados.

$$exactitud = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN} \quad (4.3.1)$$

$$especificidad = \frac{VN}{VN + FP} \quad (4.3.2)$$

$$sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN} \quad (4.3.3)$$

$$Total\ datos\ clasificados = VP + VN + FP + FN \quad (4.3.4)$$

$$exactitud\ balanceada = \frac{1}{2} \times \left( \frac{VP}{VP + FN} + \frac{VN}{VN + FP} \right) = \frac{especificidad + sensibilidad}{2} \quad (4.3.5)$$

donde,

*VP: Verdadero Positivo, condición y diagnóstico positivo*

*VN: Verdadero Negativo, condición y diagnóstico negativo*

*FP: Falso Positivo, condición negativa, pero diagnosticado como positivo*

*FN: Falso Negativo, condición positiva, pero diagnosticada como negativo*

	Valor Predicción Depresivo	Valor Predicción Control
Valor Real Depresivo	VP	FN
Valor Real Control	FP	VN

Figura 4.3.2: Matriz de confusión

### 4.3.2. Estudio de canales y características

Esta segunda sección se basa en analizar la información entregada por todos los canales del EEG y seleccionar los que contribuyan a la clasificación entre sujetos. Si se omite el paso 3 del modelo anterior, se obtiene un gran número de características; luego, para optimizar el modelo, resulta necesario seleccionar las características que efectivamente aportan al diagnóstico. De esta misma forma, se desea determinar si es necesario considerar la información de los 60 canales y las 5 bandas o si existe un menor número que obtenga mejores resultados. Como se mencionó anteriormente, las regiones del cerebro cumplen distintas funciones, por lo que podría resultar beneficioso concentrar el estudio solo en el área frontal que es donde se concentran las ondas alfas y, según la revisión bibliográfica, posee buen poder predictivo.

Además de las características de las frecuencias de bandas, se consideran nuevas características de la señal. Estas características son la asimetría alfa, la dimensión fractal de Higuchi (HFD), la dimensión de correlación (CD) y la entropía. La asimetría alfa se define como la diferencia del potencial eléctrico de la frecuencia alfa entre los hemisferios del cerebro, luego se considera que ésta es mayor en sujetos depresivos dado que presentan mayor actividad en un hemisferio que en el otro [7]. La dimensión fractal de Higuchi determina la dimensión fractal de una serie de tiempo estimando su complejidad y semejanza [43]. La dimensión de correlación calcula el grado de libertad de una señal, mientras más bajos los valores menor es la aleatoriedad de la señal [43]. La entropía cuantifica la predictividad de una serie de tiempo, de esta forma a mayor valor de entropía menor predictividad de la señal. El cálculo de la asimetría se obtiene directamente desde el análisis de señales en Matlab, mientras que la HFD, CD y entropía se obtienen mediante la aplicación de bibliotecas específicas de Python para el caso.

Con el fin de desarrollar un estudio de canales se realizan dos análisis, uno estadístico y otro de teoría de la información. El análisis estadístico se basa en lo desarrollado por Hosseinifard [43]. En ese artículo realizan una prueba  $t$  con los valores de alfa como entrada para determinar qué canales representan una diferencia significativa entre sujetos depresivos y de control. Luego, en este estudio utilizamos la prueba  $t$ , pero con las 5 bandas como entrada, no solo la alfa.

En el análisis de teoría de la información, se utiliza el indicador de información

mutua para seleccionar características en los modelos de aprendizaje automatizado. Este indicador evalúa la dependencia entre dos variables, cuantificándolo desde 0 a 1, donde 0 significa que son independientes y 1 que son completamente dependientes. Finalmente, se implementan los modelos utilizando los canales y características seleccionadas por ambos métodos.

### 4.3.3. Desarrollo de un modelo predictivo mejorado

Una vez finalizado el análisis de los canales se seleccionan las características que se utilizan como entrada al segundo modelo predictivo. Se entrenan modelos utilizando las características seleccionadas por el análisis estadístico, el análisis de teoría de la información y un modelo utilizando las características que se repiten en ambos análisis. Estos modelos son evaluados, al igual que en el primer modelo, aplicando la exactitud balanceada.

Primero se seleccionan las características repetidas según ambos análisis, luego por cada análisis se seleccionan 5 características. En el caso del estudio estadístico, se seleccionan las primeras 5 características, independiente de las repetidas, que presentan un menor valor  $p$ . En el caso del estudio de teoría de la información, se seleccionan las primeras 5 características que entreguen mayor información. Luego, se entrenan distintos modelos utilizando como entrada una sola característica a la vez y probando con los tres clasificadores, SVM, RF y GB. Al obtener los resultados por cada características estas se van sumando al modelo, ordenadas según su desempeño de manera decreciente, hasta que la exactitud balanceada disminuye al ingresar una nueva característica. Si existen característica con desempeño similar se consideran juntas y separadas con el resto de las características, de manera que se generan nuevas combinaciones.

## Capítulo 5

# Experimentos y Resultados

Al igual que el capítulo de Materiales y Métodos (Capítulo 4), este capítulo de Experimentos y Resultados se divide en tres secciones según el objetivo de estudio. De esta forma, primero se presentan los descubrimientos al desarrollar el primer modelo predictivo, seguido por el análisis de los canales y características del EEG, para finalizar con el desarrollo del segundo modelo predictivo.

### 5.1. Desarrollo del modelo predictivo

Una vez se cuenta con los datos de entrada, siendo estos los 5 valores de las bandas (alfa, beta, delta, theta y gamma) más el clasificador binario de sexo del sujeto, se realiza una normalización de los datos antes de entrenar los modelos. El voltaje de los armónicos, se estandariza aplicando la función *Standard Scaler*, de la librería *scikit-learn*, por cada columna, la cual resta el promedio y divide por la varianza cada valor de potencia. Luego, los datos son separados en 80% entrenamiento y 20% prueba. Finalmente, se entrenan los modelos de clasificación.

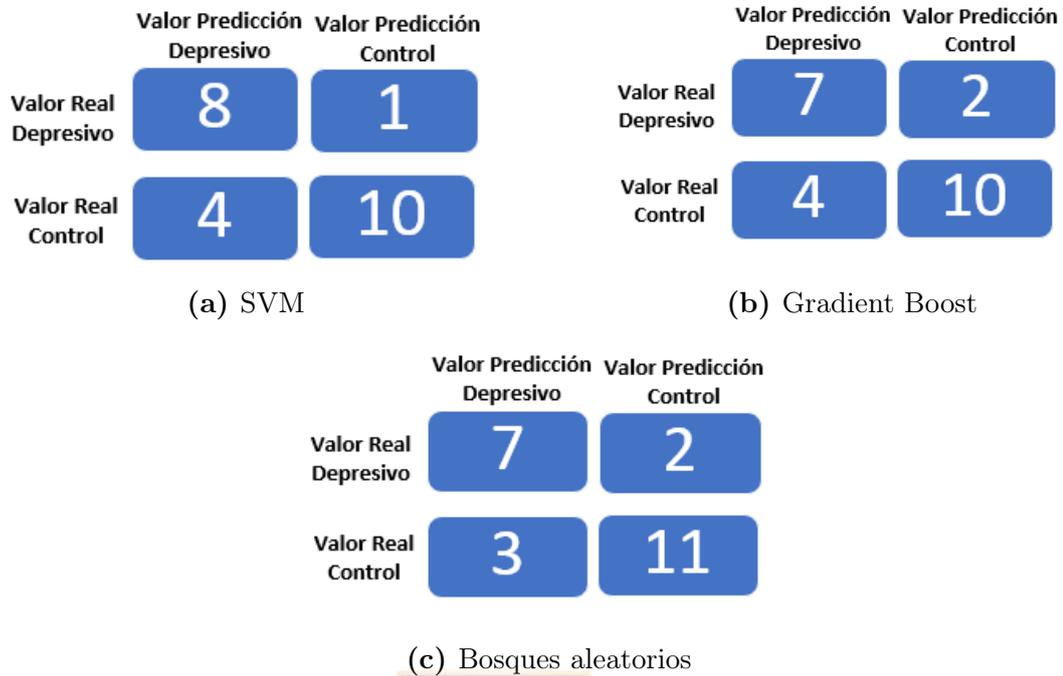
Para entrenar los modelos se utilizaron los 6 datos de entrada y se dividieron los datos en grupos de entrenamiento y de prueba de manera estratificada, esto con el fin de obtener la misma proporción de sujetos depresivos en cada grupo. Siempre se utilizó una proporción del 80 – 20 de entrenamiento y prueba, cumpliendo la restricción de que los sujetos de estudios solo participaban del conjunto de entrenamiento o de prueba. Además, para definir los hiperparámetros de cada clasificador, se utilizó validación cruzada con un  $k = 10$  y proporción 80 – 20

de entrenamiento y validación. El mejor resultado en términos de exactitud fue alcanzado por el clasificador SVM y bosques aleatorios, con un 78 %. Además, el modelo con SVM obtuvo la mejor exactitud balanceada, con un 80 %. Este modelo obtuvo los mejores resultados con un valor C de 100 000, parámetro de regularización, gamma de 0,00001, coeficiente del kernel, y con kernel de base radial. En el caso del clasificador de bosques aleatorios, el mejor modelo utilizó 5 características, 100 estimadores, un mínimo de 8 hojas y se utilizó como criterio la entropía. En el caso de *Gradient Boost*, el mejor modelo utilizó un valor de profundidad máxima del árbol de 50 niveles, un mínimo de hojas de 2 y una función de costos de regresión logística. En este caso, el clasificador falló en diagnosticar 2 sujetos depresivos y 4 sujetos de control y obtuvo una exactitud de 74 %. En la tabla 5.1.1 se observa el desempeño de cada clasificador por indicador y en la figura 5.1.1 se observa el detalle de cada uno. Además, se aplicó el clasificador *k-means*, pero no se obtuvieron resultados cercanos al promedio de los otros clasificadores, pues este fallaba en identificar los sujetos depresivos.

**Tabla 5.1.1:** Resultados de cada clasificador

Indicador	SVM	Gradient Boost	Bosques aleatorios
exactitud	78 %	74 %	78 %
especificidad	89 %	78 %	78 %
sensibilidad	71 %	71 %	79 %
exactitud balanceada	80 %	75 %	78 %

Además de las estrategias antes mencionadas, se intentaron herramientas alternativas con el fin de mejorar los resultados obtenidos. Por un lado se trabajó con la función SMOTET (*Synthetic Minority Oversampling Technique*), la cual es una técnica de muestreo ficticio que busca balancear el dataset [77]. Luego, crea muestras de la clase que se encuentra en desventaja. En esta caso, crea datos ficticios de los sujetos depresivos, a partir de los datos de los sujetos informados. Se espera que al aumentar el número de casos depresivos, los clasificadores puedan obtener mayor información y alcanzar un mejor desempeño. También se aplicó la reducción de características con la técnica PCA (*Principal Component Analysis*). El algoritmo PCA es aplicado al conjunto de datos correspondiente a la información de voltaje de las cinco bandas más la clasificación de sexo. Este proceso retorna una nueva matriz de datos de  $n.m'$ , donde  $n$  representa el número de sujetos y  $m'$  las nuevas características. En este caso se obtuvieron 6 características, al igual



**Figura 5.1.1:** Matriz de confusión clasificadores

que el número de características iniciales, solo que el porcentaje de información que entrega cada una va disminuyendo. En la tabla 5.1.2 se visualiza el porcentaje de información total que se puede reconstruir con cada componente. Se destaca que solo con las dos primeras componentes uno puede tener más del 50% de información original de los datos. Al momento de entrenar el modelo, se entrenó sumando una componente a la vez.

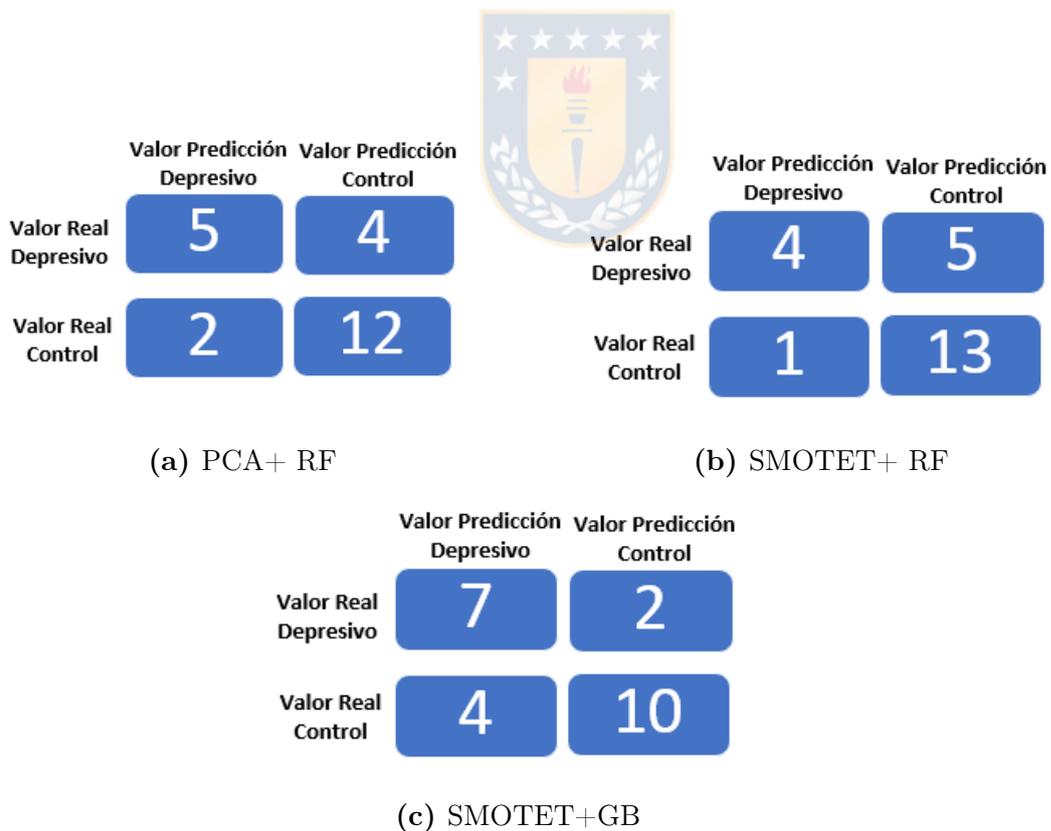
**Tabla 5.1.2:** Información componentes principales

PCA1	PCA2	PCA3	PCA4	PCA5	PCA6
39,7%	29,5%	16,1%	13,1%	1%	0,6%

Lamentablemente, al utilizar estas estrategias no fue posible mejorar la predictividad del modelo y los resultados no superaron el 75% en exactitud balanceada. Los mejores resultados se obtuvieron al utilizar las primeras tres componentes principales con bosques aleatorios, con el 75% de exactitud balanceada. Estos resultados son presentados en la tabla 5.1.3 y en la imagen 5.1.2.

**Tabla 5.1.3:** Resultados de cada clasificador aplicando PCA y SMOTET

Indicador	PCA+RF	SMOTET+RF	SMOTET+GB
exactitud	74 %	74 %	74 %
especificidad	56 %	44 %	78 %
sensibilidad	86 %	93 %	71 %
exactitud balanceada	71 %	69 %	75 %

**Figura 5.1.2:** Matriz de confusión clasificadores aplicando PCA y SMOTET

## 5.2. Estudio de canales

Previo a realizar el estudio estadístico y de información de los canales del EEG es necesario calcular nuevos indicadores de la señal. Estos indicadores corresponden a la asimetría alfa, la dimensión fractal de Higuchi, la dimensión de correlación y finalmente la entropía.

### 5.2.1. Estimación de las características de la señal

La asimetría alfa se calcula según el protocolo definido por Baehr et al. en 1998 [79] sobre el neuro *feedback* para el tratamiento de la depresión y se define como el valor absoluto de la diferencia de los logaritmos de la potencia de la señal, tal como lo muestra la ecuación 5.2.1 :

$$\text{asimetra alfa}(F3 - F4) = \log(\text{alfa } F4) - \log(\text{alfa } F3) \quad (5.2.1)$$

donde,

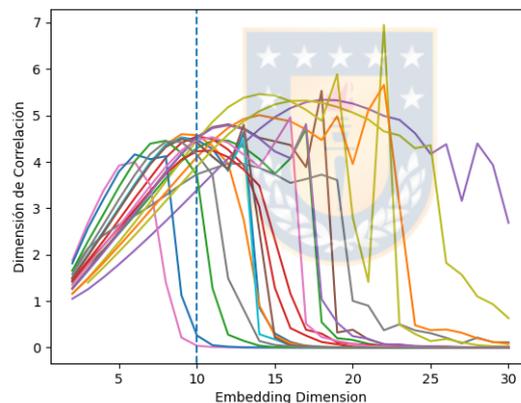
*alfa F4* es la potencia de la señal alfa del EEG en el canal F4

*alfa F3* es la potencia de la señal alfa del EEG en el canal F3

Para calcular la dimensión de correlación (CD), la dimensión fractal de Higuchi (HFD) y la entropía se utilizaron bibliotecas específicas de Python. Estas características son medidas para cada canal del EEG. Con el fin de estimar todos los hiperparámetros de las funciones, dado el alto tiempo de ejecución de cada función (aproximadamente 20 minutos por cada iteración), se opta por realizar un muestreo aleatorio de 20 sujetos para establecer los hiperparámetros. Por este mismo motivo se utiliza una submuestra de la señal para estimar los indicadores. De esta forma se calculan las características considerando una muestra de 90,000 datos centrales de la señal, correspondiente a 3 minutos. Todos estos resultados son calculados en el clúster del Departamento de Ingeniería Informática y Ciencias de la Computación de la Universidad de Concepción.

La dimensión de correlación mide el grado de libertad de una señal, mientras más bajos los valores, menor es la aleatoriedad de la señal [43]. Para calcular esta característica se utiliza la función `corr_dim` disponible en la biblioteca Nolds en

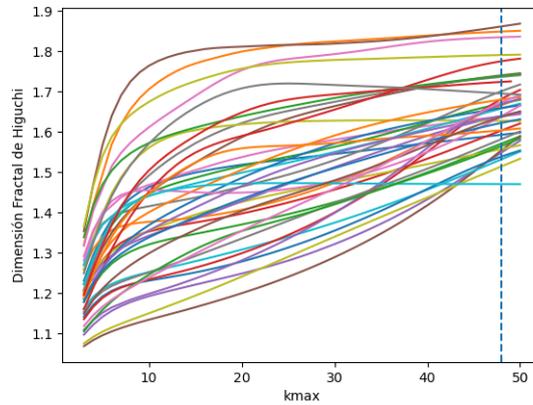
Python [80]. Esta función considera como datos de entrada la serie de tiempo de un canal del EEG y un valor de dimensión de *embedding*. Para estimar este valor se realiza el muestreo aleatorio de pacientes, considerando además un canal aleatorio por paciente y se calcula la dimensión de correlación para todos los valores de *embedding* desde 3 a 30. Se realiza este experimento con dichos límites, según lo realizado por Hosseinifard el 2013 [43], donde se define el valor de *embedding dimension* iterando desde 3 a 30 y seleccionando el valor para el cual el valor de la dimensión de correlación se satura alcanzando un valor máximo estable. En la figura 5.2.1 se muestra la evolución del valor de CD según el incremento de la dimensión de *embedding* para cada sujeto de prueba. Se establece el límite del valor de *embedding* en 10 dado que presenta un punto de convergencia entre los sujetos y es el mismo valor utilizado en Hosseinifard.



**Figura 5.2.1:** Evolución de la dimensión de correlación según la variación de *embedding* donde cada color representa el canal de un paciente.

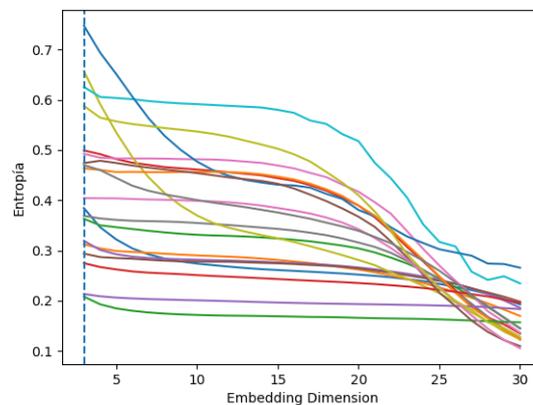
La dimensión fractal de Higuchi, calcula la dimensión fractal de una serie de tiempo estimando su complejidad y semejanza [43]. Para cuantificar esta dimensión se aplica el mismo procedimiento anterior, buscando maximizar el valor de HFD. En este caso se replica lo detallado por Gómez el 2008 [81], iterando el valor de embedding dimension desde 2 a 50. Finalmente se selecciona un valor  $k_{max}$  de 48, según se muestra en la figura 5.2.2, dado que presenta el mínimo valor para el cual los valores de HFD se ven maximizados.

Para el caso del cálculo de la entropía de la serie de tiempo se decide utilizar la entropía muestral, dado que se encontraron trabajos relacionados en los que la aplican [82] y además se encuentra en la biblioteca Nolds [80], ya utilizada para el



**Figura 5.2.2:** Evolución de la dimensión de fractal de Higuchi según la variación de  $k_{max}$  donde cada color representa el canal de un paciente.

cálculo de CD. La entropía muestral se utiliza para medir la predictibilidad de una señal, es decir, cuanto más aleatoria es una señal, menos predecible es la misma. Para estimar el hiperparámetro utilizado para calcular la entropía muestral, al igual que en los casos anteriores se realizan pruebas con una selección aleatoria de canal y pacientes. Luego, se iteran los valores de embedding dimension con valores que van desde 2 hasta 30 como se muestra en la figura 5.2.3. Finalmente, se selecciona el valor 2, dado que es el utilizado por el trabajo revisado y en la prueba realizada se confirma que en este punto se presenta el mayor valor de entropía.



**Figura 5.2.3:** Evolución de la entropía muestral según la variación de  $embedding$ , donde cada color representa el canal de un paciente

### 5.2.2. Selección de Características

Se tiene un total de 506 características a seleccionar, además del sexo de los sujetos. Las características se enumeran a continuación:

- 300 valores de potencia de bandas, 5 frecuencias  $\times$  60 canales
- 26 valores de asimetría alfa, asimetría de 52 canales, pues hay 8 canales centrales
- 60 valores de HFD
- 60 valores de CD
- 60 valores de entropía

La prueba  $t$  de Student, al igual que la prueba  $Z$ , permite analizar si dos muestras presentan una misma media o no. En este caso se basan en analizar los datos de cada característica para cada grupo de estudio (depresivos y de control) y evaluar si la diferencia de estos es significativa o no, y si las diferencias observadas se deben solo a procesos azarosos. Para poder determinar lo anterior, se establece un intervalo de confianza. Para ambas pruebas se asume que los datos provienen de una distribución normal, este supuesto se basa en el teorema del límite central que dada una distribución de  $n$  muestras, con un  $n$  suficientemente grande, esta distribución se acerca a la distribución normal. En este caso se utiliza la prueba  $t$  en vez de la  $Z$  pues se está trabajando con una muestra, no con toda la población y los estadísticos de media y desviación estándar son estimados. Además, en los trabajos revisados [43] [70], se utilizó esta misma prueba y se considera que para muestras grandes los resultados de ambas pruebas convergen [84] .

Al realizar la prueba  $t$  de Student con  $p < 0,001$  un valor de  $d$ -Cohen  $\geq 0,5$  se obtuvieron 28 características con diferencias significativas. Estas características provienen todas de canales distintos, de los cuales 22 corresponden a la zona posterior del cerebro. Entre hemisferios cerebrales no se observa diferencia significativa, estos electrodos pertenecen 11 a la zona derecha, 11 a la izquierda y 6 a la zona centro. Se utiliza la medida del valor  $p$  junto con la  $d$ -Cohen, dado que el valor  $p$  indica que existen diferencias significativas, mientras que el tamaño del efecto nos dice qué tan importante es esta. Se utiliza el valor  $d$ -Cohen para estimar el efecto que puede tener el tamaño de la muestra sobre el estadístico  $p$ .

Luego, la diferencia estadística, puede deberse solo a que la muestra utilizada es lo suficientemente grande. De esta forma, un valor  $d$  elevado, al menos sobre 0,2, permite concluir que esta diferencia estadística es significativa y no depende solo del tamaño de la muestra analizada [83]. En este caso la magnitud de  $d$  va desde 0,58 a 0,89.

Al análisis anterior se le suma un nuevo indicador, realizando una prueba estadística del valor  $\rho$  de Pearson. Considerando un valor de  $\rho > 0,2$  se seleccionan 32 características. Se aplica este umbral pues es el mínimo para considerar que existe alguna relación [83]. De estas 32 características, 30 corresponden a la correlación de dimensión, una a una onda beta y la última a una onda gamma. Con este análisis se seleccionan las mismas características que para la prueba con Cohen, más cuatro nuevas características, tres de las cuales pertenecen a la sección posterior del cerebro, como la mayoría de las características seleccionadas previamente. En la tabla 5.2.1, se muestra el resumen de las características y sus indicadores.

El indicador de información mutua fue obtenido por la biblioteca *scikit-learn* habilitada para Python. Este indicador evalúa la dependencia entre dos variables, cuantificándolo desde 0 a 1, donde 0 significa que son independientes y 1 que son completamente dependientes. En este caso, se analiza la dependencia de cada característica obtenida versus el indicador de depresión. Se seleccionan todos los valores para los cuales el indicador es mayor a 0.1, distinguiendo un total de 18 características, correspondientes a 17 electrodos diferentes. Al analizar los mismos, se observa que 10 de ellos se encuentran en la zona posterior del cerebro, mientras que 6 se encuentran desde la línea media a la zona frontal y 2 en la zona temporal. Además, 9 corresponden a la zona derecha, 7 a la izquierda y 2 a la línea central en el plano sagital.

En la tabla 5.2.2, se resumen las características que presentan diferencias, mientras que en la tabla 5.2.3, se muestran los canales en cuestión. Entre el análisis estadístico y el de información mutua se repiten 5 características, todas correspondientes a la dimensión de correlación en los electrodos CPz, CP5, O1, P1 y P5. Además, la imagen 5.2.4 muestra la representación gráfica de los canales según el posicionamiento de los electrodos. En círculo se muestran los canales seleccionados por el análisis estadístico, en cuadrado los correspondientes a información mutua y en triángulo los canales que se repiten para ambos métodos. Se observan 10 canales que se repiten en ambos análisis: C4, CPZ, CP4, CP5, P1,

**Tabla 5.2.1:** Indicadores de características seleccionadas por análisis estadístico

Característica	$d$	$\rho$
cd-'CP4'	0,689	0,31
cd-'FZ'	0,685	0,272
cd-'P8'	0,623	0,317
cd-'CP3'	0,622	0,398
cd-'P4'	0,707	0,285
cd-'PO4'	0,620	0,28
cd-'C2'	0,680	0,272
cd-'CP2'	0,620	0,315
cd-'CP5'	0,592	0,278
cd-'FC4'	0,597	0,278
cd-'O1'	0,612	0,291
cd-'OZ'	0,602	0,348
cd-'PO6'	0,618	0,365
cd-'PO7'	0,676	0,29
cd-'PO8'	0,619	0,319
cd-'POZ'	0,677	0,348
cd-'C1'	0,579	0,359
cd-'C4'	0,591	0,361
cd-'CP1'	0,759	0,375
cd-'CPZ'	0,803	0,344
cd-'FCZ'	0,888	0,327
cd-'P1'	0,793	0,276
cd-'P2'	0,749	0,291
cd-'P3'	0,787	0,314
cd-'P5'	0,759	0,336
cd-'PO3'	0,728	0,335
cd-'PO5'	0,730	0,314
cd-'PZ'	0,827	0,29
beta-'P8'		0,289
gamma-'P2'		0,29
cd-'FC2'	0	0,287
cd-'P6'		0,282

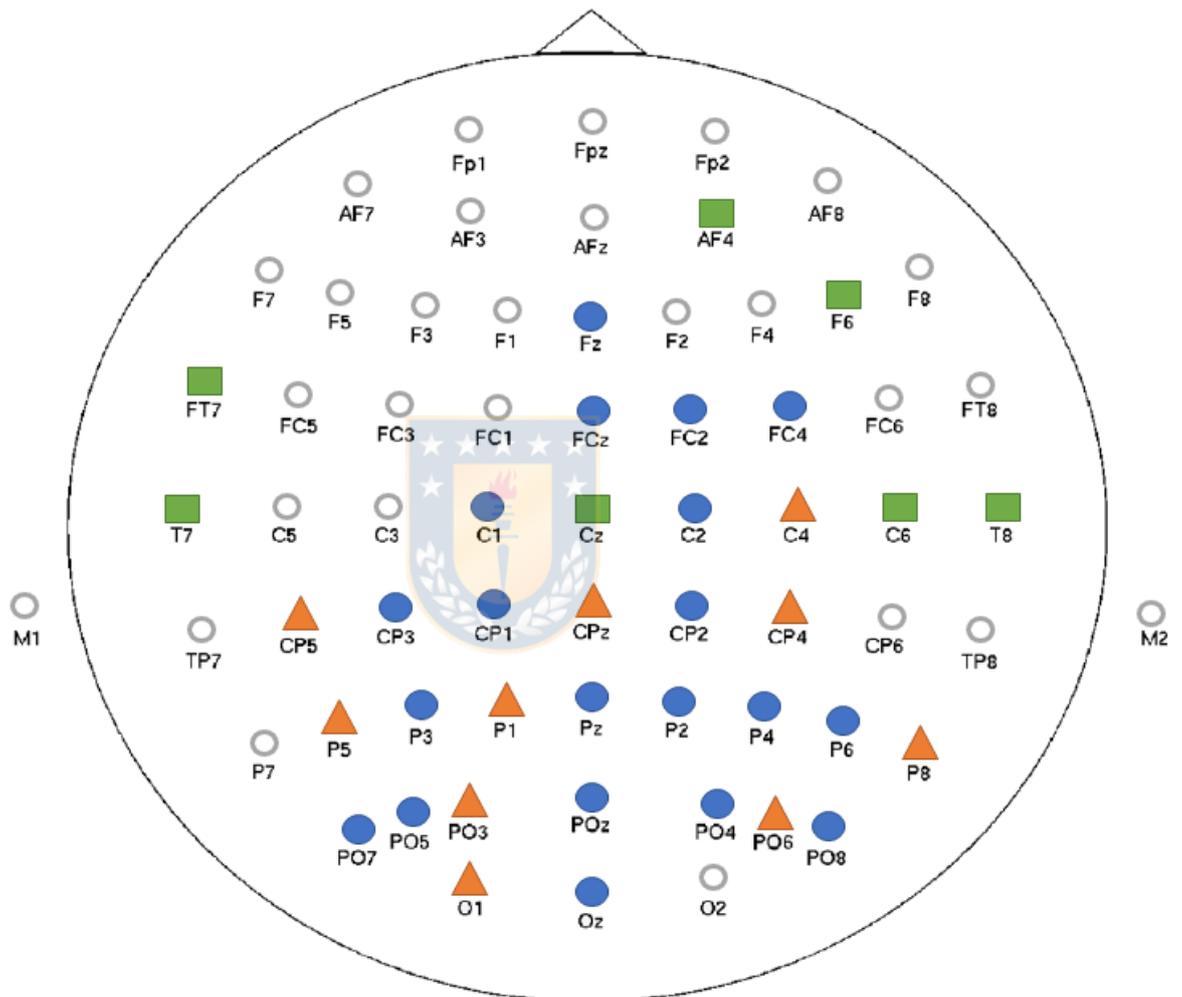
P5, P8, PO3, PO6, O1.

**Tabla 5.2.2:** Resumen de características seleccionadas

Análisis Estadístico	Información Mutua
cd-'CP4'	beta-'C4'
cd-'FZ'	beta-'C6'
cd-'P8'	cd-'CZ'
cd-'CP3'	beta-'F6'
cd-'P4'	cd-'AF4'
cd-'PO4'	cd-'FT7'
cd-'C2'	alfa-'CP4'
cd-'CP2'	cd-'O1'
cd-'CP5'	gamma-'PO6'
cd-'FC4'	delta-'PO6'
cd-'O1'	gamma-'P8'
cd-'OZ'	gamma-'PO3'
cd-'PO6'	cd-'P5'
cd-'PO7'	cd-'CPZ'
cd-'PO8'	cd-'P1'
cd-'POZ'	cd-'CP5'
cd-'C1'	alfa-'T8'
cd-'C4'	cd-'T7'
cd-'CP1'	
cd-'CPZ'	
cd-'FCZ'	
cd-'P1'	
cd-'P2'	
cd-'P3'	
cd-'P5'	
cd-'PO3'	
cd-'PO5'	
cd-'PZ'	
beta-'P8'	
gamma-'P2'	
cd-'FC2'	
cd-'P6'	

**Tabla 5.2.3:** Resumen de canales seleccionados

Análisis Estadístico	Información Mutua
FZ	AF4
FCZ	F6
FC2	FT7
FC4	CZ
C1	C4
C2	C6
C4	CPZ
CPZ	CP4
CP1	CP5
CP2	P1
CP3	P5
CP4	P8
CP5	PO3
PZ	PO6
P1	T7
P2	T8
P3	O1
P4	
P5	
P6	
P8	
POZ	
PO3	
PO4	
PO5	
PO6	
PO7	
PO8	
O1	
OZ	



**Figura 5.2.4:** Posicionamiento de electrodos según canales seleccionados. En círculo se muestran los canales seleccionados por el análisis estadístico, en cuadrado los correspondientes a información mutua y en triángulo los canales que se repiten para ambos métodos

### 5.2.3. Desarrollo de un modelo predictivo mejorado

La última etapa de este trabajo consiste en desarrollar un modelo predictivo que mejore los resultados iniciales expuestos. Para desarrollar el modelo se utilizan las características que se repiten en ambos análisis, además de las cinco características que entregan mayor información con respecto al clasificador de la depresión y las cinco características que presentan mayor diferencia estadística entre sujetos de estudios. Las características seleccionadas se detallan en la tabla 5.2.4. Además, se agrega como característica el sexo del sujeto de estudio, dado que luego de unos primeros experimentos su inclusión mejora la clasificación en un 15 %.

**Tabla 5.2.4:** Resumen de características según método de selección

Análisis Estadístico	Información Mutua	Ambos
cd-'FCZ'	beta-'C4'	cd-'O1'
cd-'P3'	cd-'AF4'	cd-'CP5'
cd-'P2'	cd-'T7'	cd-'CPZ'
cd-'PO3'	alfa-'CP4'	cd-'P1'
cd-'P4'	alfa-'T8'	cd-'P5'

Al entrenar los modelos con las características anteriores se obtienen los mejores resultados de clasificación en términos de exactitud balanceada utilizando: cd-'T7', cd-'P3', cd-'O1', cd-'PO3', cd-'FCZ' y alfa-'CP4'. Se destaca que de estas 6 características, 5 son dimensión de correlación y 4 corresponden al hemisferio izquierdo. El detalle de la exactitud balanceada por característica y clasificador se presenta en tabla 5.2.5 y figura 5.2.5. En negrita se encuentran los mejores resultados por característica.

Se observa que los mejores resultados son obtenidos por cd-'T7', característica seleccionada según información mutua y con clasificador *gradient boost*. Sin embargo, el método de análisis estadístico presenta más características con una exactitud balanceada sobre el 70 %, 3 características de análisis estadístico versus 2 de información mutua. En relación a los clasificadores, se observa cierta consistencia entre sus resultados, sobre todo considerando que bosques aleatorios y *gradient boost* se basan en árboles de decisión. El clasificador de SVM tiene en promedio un mejor desempeño, considerando una exactitud balanceada de 64 % versus un 61 % de bosques aleatorios y 60 % de GB.

Posteriormente, se agregan una a una las características. Primero, se considera un

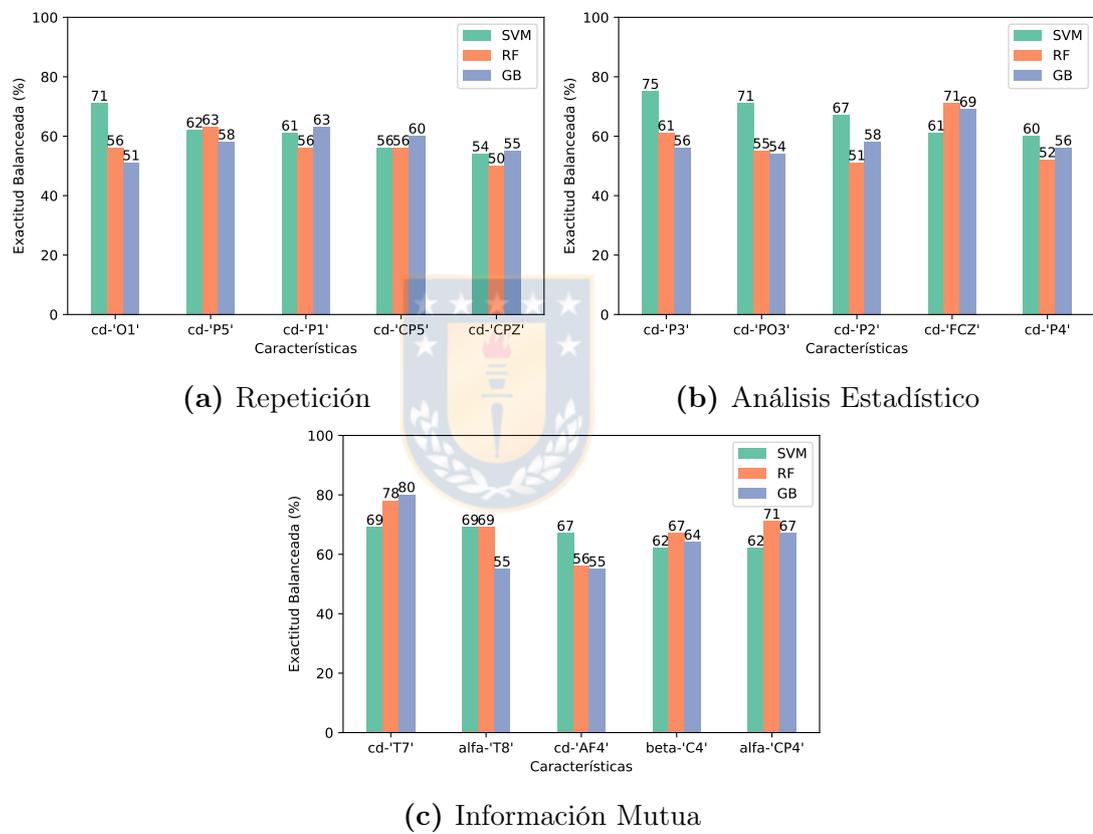


Figura 5.2.5: Exactitud balanceada de las características según clasificador

**Tabla 5.2.5:** Balanced accuracy of selected features by classifier

Característica	SVM	RF	GB
cd-'T7'	69 %	78 %	<b>80 %</b>
cd-'O1'	<b>71 %</b>	56 %	51 %
cd-'P3'	<b>75 %</b>	61 %	56 %
cd-'PO3'	<b>71 %</b>	55 %	54 %
cd-'FCZ'	61 %	<b>71 %</b>	69 %
alfa-'CP4'	62 %	<b>71 %</b>	67 %
alfa-'T8'	<b>69 %</b>	<b>69 %</b>	55 %
cd-'AF4'	<b>67 %</b>	56 %	55 %
beta-'C4'	62 %	<b>67 %</b>	64 %
cd-'P2'	<b>67 %</b>	51 %	58 %
cd-'P5'	62 %	<b>63 %</b>	58 %
cd-'P1'	61 %	56 %	<b>63 %</b>
cd-'CP5'	56 %	56 %	<b>60 %</b>
cd-'P4'	<b>60 %</b>	52 %	56 %
cd-'CPZ'	54 %	50 %	<b>55 %</b>
<b>Promedio</b>	<b>64 %</b>	<b>61 %</b>	60 %

grupo solo con las características seleccionadas con análisis estadístico, después solo con información mutua y finalmente se consideran ambos grupos. Los mejores resultados se observan para los siguientes casos 5.2.6:

**Tabla 5.2.6:** Mejores resultados clasificación según método y características

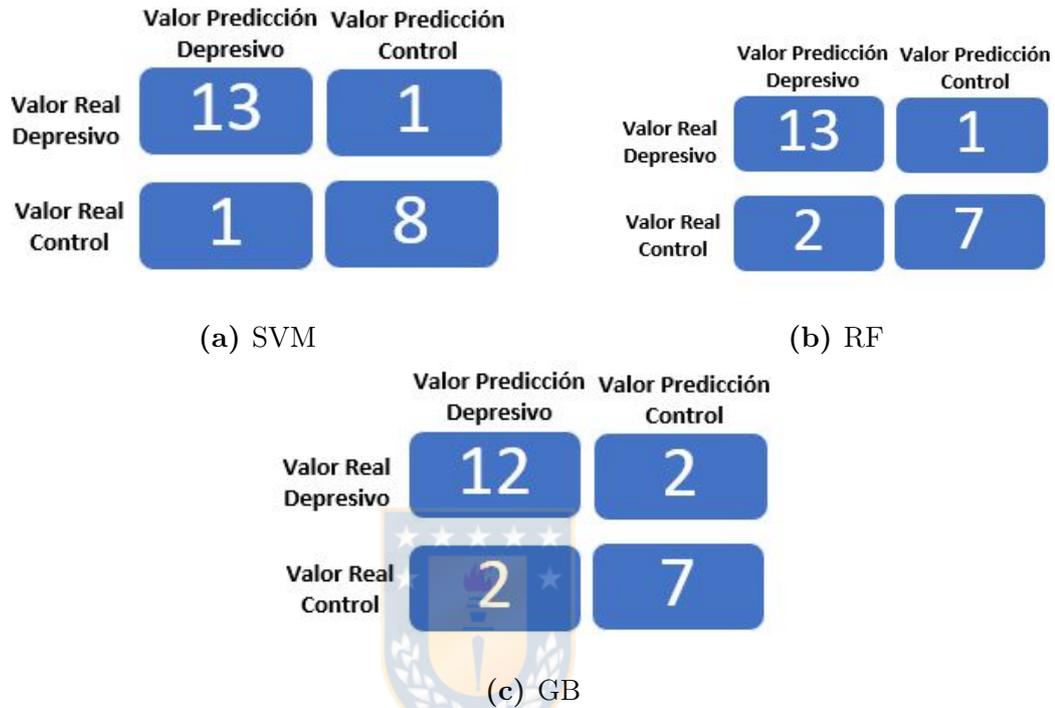
Método Selección	Clasificador	Características	Exactitud Balanceada (%)
Información Mutua	SVM	cd-'T7', alfa-'CP4'	91
	RF	cd-'T7', alfa-'CP4'	85
	GB	cd-'T7', alfa-'CP4'	82
Análisis Estadístico	SVM	cd-'P3'	75
	RF	cd-'FCZ'	71
	GB	cd-'FCZ'	69
Ambos	SVM	cd-'O1' - cd-'P5'	61
	RF	cd-'T7', cd-'FCZ', alfa-'CP4'	85
	GB	beta-'C4', cd-'P5'	77

El promedio del desempeño por clasificadores se presentan en la tabla 5.2.7. A pesar de que el mejor resultado fue obtenido por SVM y el promedio con una sola característica también fue mejor con SVM, bosques aleatorios presenta un mejor promedio.

Los mejores resultados se obtienen con la dimensión de correlación del electrodo

**Tabla 5.2.7:** Promedio desempeño clasificadores

SVM	RF	GB
75 %	80 %	76 %

**Figura 5.2.6:** Matriz de confusión clasificadores con característica  $cd-T7$ ,  $\alpha$ -CP4 y sexo

T7, el valor de  $\alpha$  en el electrodo CP4 y la variable de sexo del sujeto de estudio. La mejor clasificación alcanzada es con SVM con una exactitud balanceada del 91%. En la imagen 5.2.6 se presentan las matrices de confusión de los mejores resultados. Se destaca que el mejor resultado falla en reconocer a dos sujetos, uno de control y uno depresivo.

El clasificador SVM fue entrenado con un valor C de  $2,59 \times 10^{22}$  y  $\alpha$  de  $6,72 \times 10^{-6}$ . El clasificador RF utilizó como parámetros 100 estimadores, una profundidad máxima de árbol de 50, un mínimo de hojas de 3, una división de 10 y el criterio de separación aplicado fue la entropía. En el caso del clasificador GB, fue optimizado con 400 estimadores, una máxima profundidad de árboles de 15, un mínimo de 5 hojas y se utilizó función de pérdida *deviance* para definir las separaciones.

En esta ocasión los resultados que fueron mejorados con SMOTET no superaban

los resultados del mejor resultado sin SMOTET por lo que no son considerados.



## Capítulo 6

# Conclusiones y Trabajo Futuro

### 6.1. Discusión

El presente trabajo de tesis desarrolla exitosamente un modelo de aprendizaje automatizado, *machine learning*, que mediante las características entregadas por el EEG, sirve para apoyar el diagnóstico de la depresión. Asimismo, se aporta al estado del arte, realizando un análisis de un mayor número de canales del electroencefalograma e identificando cuáles sirven para discernir de mejor manera entre tipos de sujetos. Estudios anteriores analizan 19 canales [43] [49], mientras que ahora se complementa con el estudio de 60 canales, con una nueva manera de seleccionar variables (análisis estadístico con información mutua) y estudiando distintas características del EEG.

Los resultados obtenidos son consistentes con los presentados por Hosseinifard el 2013 [43], donde se identifica la dimensión de correlación como una buena característica para realizar clasificación. Además, Hosseinifard [43] identifica 6 canales de interés para discernir entre sujetos depresivos y de control. De estos 6 canales, dos son igualmente seleccionados en este trabajo, los canales P3 y O1. En el estudio de Saeedi del 2012 [49], se identifican distintos canales significativos para distintas características del EEG. En este caso, se repiten con este trabajo 2 canales, siendo O1 y T7.

## 6.2. Conclusiones

Al finalizar este estudio, se estudiaron 506 características de las ondas cerebrales de 114 sujetos, de los cuales 43 presentaban trastorno depresivo y 71 eran sujetos de control. Se realizaron modelos de apoyo al diagnóstico de la depresión usando tres clasificadores, máquinas de vectores de soporte, bosques aleatorios y potenciación del gradiente. Luego, se confirma la hipótesis de que un análisis de las características extraídas del EEG en tiempo y frecuencia para los diferentes canales permite mejorar la clasificación entre sujetos depresivos y de control. En términos de características del EEG se evidencian tres que presentan más diferencia entre grupos: dimensión de correlación, valor onda alfa y valor onda beta. La característica que más veces se presenta como distintiva es la dimensión de correlación, la cual indica la aleatoriedad de la señal.

Mientras que en términos de los canales estudiados, se identifican 10 canales que presentan mayor diferencia entre los grupos de estudio. Estos canales son: AF4, FCZ, C4, CPZ, CP4, CP5, P1, P2, P3, P4, P5, PO3, PO6, O1, T7 y T8. Se destaca que los canales se concentran en la zona comprendida desde la zona central hasta la posterior. Además, es posible destacar que existe una mayor diferencia entre sujetos en el hemisferio izquierdo del cerebro, donde se destacan los canales T7, CP4, P3, FCZ, O1, P5 y C4, donde 5 características corresponden a la sección posterior. En términos de clasificadores, se concluye que, en general, los bosques aleatorios presentan un mejor desempeño al ser aplicados a las características analizadas.

Al entrenar el segundo modelo, se logra una mejora en la exactitud balanceada del 13 %, aumentando desde el 78 % utilizando GB, al 91 % aplicando máquinas de soporte de vectores. El primer modelo obtiene su mejor resultado utilizando como entrada los datos del promedio de las 5 bandas de frecuencia, mientras que el segundo utiliza como entrada solo dos características, el valor de alfa en CP4 y la dimensión de correlación en T7. Resulta interesante destacar los canales que mejor poder predictivo presentan, puesto que el T7 está posicionado en la zona temporal del lóbulo izquierdo, la cual tiene implicancia en las emociones y su procesamiento. Mientras que el canal CP4, ubicado en la zona centro parietal del lóbulo derecho, está en contacto con el lóbulo frontal, a cargo de las emociones y recuerdos y el lóbulo parietal es quien procesa la información sensitiva. Por

consiguiente, al identificar canales en los lóbulos temporal y frontal se confirma que el trastorno depresivo presenta distorsiones asociadas a las emociones. Mientras que al seleccionar canales asociados al lóbulo parietal, se presenta un nuevo tema de interés, proponiendo una relación entre la depresión y el procesamiento de las emociones.

Este trabajo concluye que un análisis y proceso de selección exhaustivos de las características del EEG permiten una mejor clasificación, apoyando de mejor manera el diagnóstico de depresión. Se obtuvo una exactitud balanceada del 91 % utilizando como clasificador las máquinas de vectores de soporte, las características de la dimensión de correlación del canal T7 y potencia de la banda alfa del canal CP4. Por otro lado, el modelo simplificado desarrollado inicialmente obtuvo una exactitud balanceada del 78 % aplicando el clasificador de aumento de gradiente. Por tanto, mediante el análisis de las características del EEG fue posible mejorar la clasificación en un 13 %, donde se falló en diagnosticar solo a dos sujetos, uno depresivo y otro de control. Finalmente, se sugieren como potenciales biomarcadores la dimensión de correlación en T7 y la potencia de banda de alfa en CP4, puesto que fueron las características seleccionadas que obtuvieron mejor desempeño al entrenar los modelos.

### 6.3. Trabajo Futuro

Como trabajo futuro se sugiere considerar nuevas técnicas de selección de características, nuevos clasificadores y nuevas características que no pudieron ser incluidas en esta investigación, como el estudio de la conectividad cerebral mediante los indicadores de *clustering*, coherencia o de longitud de los caminos. En este caso, el objetivo sería confirmar la hipótesis que la conexión cerebral de sujetos depresivos resulta más dispersa en términos de conexión neuronal.

Por otro lado, es deseable perfeccionar la estimación de los hiperparámetros utilizados para calcular la HFD, la dimensión de correlación y la entropía. Dado el alto requerimiento computacional fue necesario utilizar el clúster del Departamento y realizar una submuestra de valores y sujetos para poder estimarlos. Por consiguiente, una comparación más precisa de los parámetros podría conllevar un cambio en el valor de las características y una mejora en la clasificación de los

sujetos de estudio.

Asimismo, se desea replicar el estudio utilizando una base de datos propia que sirva para caracterizar la población de adultos con trastorno depresivo en la Región del Biobío. Este estudio podría ser profundizado al colaborar con académicos del área de la salud que permitan determinar la sintomatología y gravedad del trastorno. De esta forma se podría implementar un modelo que no solo busque apoyar el diagnóstico del trastorno sino que también cuantificar su gravedad.



## Bibliografía

- [1] World Health Organization (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [2] Ministerio de Salud (2018). Encuesta Nacional de Salud, Segunda Entrega. [https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS\\_MINSAL\\_31\\_01\\_2018.pdf](https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018.pdf), consultado el 7 de septiembre del 2020.
- [3] Xiong, J., Lipsitz, O., Nasri, F., Lui, L.M.W., Gill, H., Phan, L., Chen-Li, D., Iacobucci, M., Ho, R., Majeed, A., McIntyre, R. (2020). Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 277, 55-64, ISSN 0165-0327. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>.
- [4] Allsopp, K., Read, J., Corcoran, R., Kinderman, P. (2019). Heterogeneity in psychiatric diagnostic classification. *Psychiatry Research*, 279, 15-22, ISSN 0165-1781, <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.07.005>.
- [5] Adams, R., Victor, M. (2019). Principios de neurología, Undécima edición. McGraw-Hill Education. ISBN 978-1-26-047423-7. [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)
- [6] Acharya, U.R., Sudarshan, V.K., Adeli, H., Santhosh, J., Koh, J.E.W., Adeli, A. (2015). Computer-Aided Diagnosis of Depression Using EEG Signals. *Eur Neurol*;73, 329-336. <https://doi.org/10.1159/000381950>.
- [7] Soares de Aguiar, F., Garcia, J. (2019). Depression biomarkers using non-invasive EEG: A review, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105, 83-93, ISSN 0149-7634, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.021>.
- [8] World Health Organization (2011). Mental Health Atlas. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44697/9799241564359\\_eng.pdf;jsessionid=18A27E5C240D9316DEE797821BDF7903?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44697/9799241564359_eng.pdf;jsessionid=18A27E5C240D9316DEE797821BDF7903?sequence=1), consultado el 17 de septiembre 2020.
- [9] American Psychiatric Association. (2013). Depressive Disorders. In *Diagnostic*

- and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.  
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm04>
- [10] American Psychiatric Association. (2013). Anxiety Disorders. In Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.  
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.dsm05>
- [11] Sung, M., Marci, C. D., Pentland, A.(2005). Objective physiological and behavioral measures for identifying and tracking depression state in clinically depressed patients. MIT Technical Report, 595, 1-20.
- [12] Vicente, B., Saldivia, S., Pihán, R. (2016). Prevalencias y brechas hoy: salud mental mañana. *Acta bioethica*, 22(1), 51-61.  
<https://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2016000100006>
- [13] Institute for Health Metrics and Evaluation. <http://www.healthdata.org/chile>, consultado el 25 de agosto del 2020.
- [14] Nelson, C. (1999). The Composite International Diagnostic Interview (CIDI) web site. *Bulletin of the World Health Organization*, 77(7), 614. World Health Organization.  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/267892>, consultado el 7 de septiembre del 2020.
- [15] Saldivia, S., Vicente, B., Kohn, R., Rioseco, P., Torres, S. (2004). Use of mental health services in Chile. *Psychiatric services* (Washington, D.C.), 55(1), 71-76.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.55.1.71>
- [16] Ministerio de Salud, Chile (2014) . Evaluación del Sistema de Salud Mental en Chile, Segundo Informe. [https://www.who.int/mental\\_health/who\\_aims\\_country\\_reports/en](https://www.who.int/mental_health/who_aims_country_reports/en), consultado el 3 de septiembre de 2020.
- [17] Paz, C., Mascialino, G., Proaño, K., Evans, C. (2020) Psychological intervention change measurement in Latin America: Where from? Where to?, *Psychotherapy Research*, 31(1), 132-141.  
<https://doi.org/10.1080/10503307.2020.1750728>
- [18] Hamilton, M.(1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23, 56-62.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- [19] Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W. (2001). The PHQ-9 - Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16, 606-613.  
<https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
- [20] Beck, A., Ward, CH., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J.(1996). An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4(6):561-571.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>

- [21] American Psychiatric Association. (1994). Depressive Disorders. In Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC.
- [22] Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K. (1996) Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients, *Journal of Personality Assessment*, 67:3, 588-597.  
[https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703\\_13](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13)
- [23] Melipillán, R., Cova, F., Rincón, P., Valdivia, M. (2008). Propiedades Psicométricas del Inventario de Depresión de Beck-II en Adolescentes Chilenos. *Terapia psicológica*, 26:1, 59-69.  
<https://doi.org/10.4067/S0718-48082008000100005>
- [24] Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9\\_441](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_441)
- [25] Gotlib, I. (1998) EEG Alpha Asymmetry, Depression, and Cognitive Functioning, *Cognition and Emotion*, 12:3, 449-478.  
<https://doi.org/10.1080/026999398379673>
- [26] Davidson, R.J. (1998), Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: Conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*, 35: 607-614.  
<https://doi.org/10.1017/S0048577298000134>
- [27] Martínez, M. I., Trout, G. (2006). Conceptos básicos de electroencefalografía. *Duazary*, 3(1), 18 - 23.
- [28] Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R.M., Alonso, M.T.. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(3), 69-82.
- [29] Apolinário, I., Diniz, P.S.R. (2014). Chapter 1 - Introduction to Signal Processing Theory. *Academic Press Library in Signal Processing*, Elsevier, 1, 3-28.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396502-8.00001-2>
- [30] Covantes, C., Paredes, O., Velez, H., Romo-Vázquez, R. (2020). Window Functions Analysis in Filters for EEG Movement Intention Signals. VIII Latin American Conference on Biomedical Engineering and XLII National Conference on Biomedical Engineering. CLAIB 2019. IFMBE Proceedings. 75. 182-190.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-30648-9\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30648-9_25)
- [31] Fernández, N.(2015). Manual de Laboratorio de Fisiología, capítulo: Electroencefalografía. McGraw-Hill Education.ISBN: 9786071512611 [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)
- [32] Aftanas, L.I., Varlamov, A.A., Pavlov, S.V., Makhnev, V.P., Reva, N.V. (2002). Time-dependent cortical asymmetries induced by emotional arousal: EEG analysis of eventrelated synchronization and desynchronization in individually

- defined frequency bands. *Int. J. Psychophysiol.* 44 (1), 67–82.  
[https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00194-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00194-5).
- [33] Freeman, W., Quian-Quiroga, R., (2012). *Imaging Brain Function with EEG: Advanced Temporal and Spatial Analysis of Electroencephalographic Signals*. Springer Science & Business Media, New York. ISBN 978-1-4614-4983-6.  
<https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4984-3>.
- [34] Trans Cranial Technologies, 2012. 10-20 System Positioning Manual. [https://www.trans-cranial.com/docs/10\\_20\\_pos\\_man\\_v1\\_0\\_pdf.pdf](https://www.trans-cranial.com/docs/10_20_pos_man_v1_0_pdf.pdf), consultado el 21 de septiembre de 2020.
- [35] Homan, R., Herman, J., Purdy, P. (1987). Cerebral location of international 10–20 system electrode placement, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66(4), 376-382, ISSN 0013-4694.  
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90206-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90206-9).
- [36] Martin, J. (2013). *Neuroanatomía texto y atlas*, 4 edición. McGraw-Hill Education. ISBN: 978-607-15-0940-6. [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)
- [37] Grabner, R. H., De Smedt, B. (2012). Oscillatory EEG correlates of arithmetic strategies: a training study. *Frontiers in psychology*, 3, 428.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00428>
- [38] Bishop, C. M. (2006). *Pattern Recognition and Machine Learning*, Springer. ISBN: 978-0-387-31073-2.
- [39] Rebalá, G., Ravi, A., Churiwala, S. (2019) *Machine Learning Definition and Basics*. In: *An Introduction to Machine Learning*. Springer, Cham.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-15729-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-15729-6_1)
- [40] Murphy, K. (2021). *Probabilistic Machine Learning: An introduction*, MIT Press.
- [41] Li, X., Zhang, X., Zhu, J., Mao, W., Sun, S., Wang, Z., Xia, C., Hu, B. (2019). Depression recognition using machine learning methods with different feature generation strategies. *Artificial intelligence in medicine*, 99, 101696.  
<https://doi.org/10.1016/j.artmed.2019.07.004>
- [42] Cai, H., Sha, X., Han, X., Wei, S., Hu, B. (2016). Pervasive EEG diagnosis of depression using Deep Belief Network with three-electrodes EEG collector. *IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*, Shenzhen, 1239-1246.  
<https://doi.org/10.1109/BIBM.2016.7822696>
- [43] Hosseinifard, B., Moradi, M.H., Rostami, R., (2013). Classifying depression patients and normal subjects using machine learning techniques and nonlinear features from EEG signal. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 109 (3), 339–345.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2012.10.008>

- [44] Mahato, S., Paul, S. (2019). Electroencephalogram (EEG) Signal Analysis for Diagnosis of Major Depressive Disorder (MDD): A Review: Proceeding of NCCS, Nanoelectronics, Circuits and Communication Systems, Springer Singapore, 323-335.  
[https://doi.org/10.1007/978-981-13-0776-8\\_30](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0776-8_30)
- [45] Shen, J., Zhao, S., Yao, Y., Wang, Y., Feng, L. (2017). A novel depression detection method based on pervasive EEG and EEG splitting criterion. IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM), 1879-1886.  
<https://doi.org/10.1109/BIBM.2017.8217946>.
- [46] Chen, F., Fanji, G., Jinghua, X., Zengrong, L., Liu, R. (1998). A new measurement of complexity for studying eeg mutual information. International Conference on Neural Information Processing Iconip, Kitakyushu Japan, Proceedings, 435-437.
- [47] Grassberger, P., Procaccia, I. (1983). Measuring the Strangeness of Strange Attractors. *Physica D Nonlinear Phenomena*, 9, 1-2.  
[https://doi.org/10.1016/0167-2789\(83\)90298-1](https://doi.org/10.1016/0167-2789(83)90298-1)
- [48] Li, Y., Kang, C., Wei, Z., Qu, X., Liu, T., Zhou, Y., Hu, Y., (2017). Beta oscillations in major depression – signalling a new cortical circuit for central executive function. *Sci. Rep.* 7 (1), 1–15.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-18306-w> .
- [49] Saeedi, A., Saeedi, M., Maghsoudi, A. (2021). Major depressive disorder diagnosis based on effective connectivity in EEG signals: a convolutional neural network and long short-term memory approach. *Cognitive Neurodynamics*, 15, 239–252.  
<https://doi.org/10.1007/s11571-020-09619-0>
- [50] Liu, W., Zhang, C., Wang, X., Xu, J., Chang, Y., Ristaniemi, T., Cong, F. (2020). Functional connectivity of major depression disorder using ongoing EEG during music perception. *Clinical Neurophysiology*, 131, 2413-2422, ISSN 1388-2457.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.06.031>
- [51] Orgo, L., Bachmann, M., Kalev, K., Jarvelaid, M., Raik, J., Hinrikus, H. (2017). Resting EEG functional connectivity and graph theoretical measures for discrimination of depression. 2017 IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics, BHI 2017 389–392.  
<https://doi.org/10.1109/BHI.2017.7897287> .
- [52] Ibanez, A., Melloni, M., Huepe, D., Helgiu, E., Rivera-Rei, A., Canales-Johnson, A., Baker, P., Moya, A. (2012). What event-related potentials (ERPs) bring to social neuroscience? *Social Neuroscience*. 7 (6), 632–649.  
<https://doi.org/10.1080/17470919.2012>
- [53] Koo, P.C., Berger, C., Kronenberg, G. (2019). Combined cognitive,

- psychomotor and electrophysiological biomarkers in major depressive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269, 823–832.  
<https://doi.org/110.1007/s00406-018-0952-9>
- [54] Shim, M., Jin, M., Im, C.H., Lee, S.H. (2019). Machine-learning-based classification between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder using P300 features. *NeuroImage: Clinical*, 24, 102001.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102001>
- [55] Group, B.D.W., Atkinson Jr., A.J., Colburn, W.A., DeGruttola, V.G., DeMets, D.L., Downing, G.J., Hoth, D.F., Oates, J.A., Peck, C.C., Schooley, R.T., et al., (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 69 (3), 89–95.  
<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
- [56] Arango, S. (2011). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública*; 30(1): 75-82. <http://www.scielo.org.co/pdf/rfinsp/v30n1/v30n1a09.pdf>, consultado el 25 de septiembre 2020.
- [57] Higuchi, T. (1988). Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory, *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 31(2), 277-283, ISSN 0167-2789,  
[https://doi.org/10.1016/0167-2789\(88\)90081-4](https://doi.org/10.1016/0167-2789(88)90081-4).
- [58] Foong Lee, P., Pei Xin Kan, D., Croarkin, P., Kar Phang, C., Doruk, D. (2018). Neurophysiological correlates of depressive symptoms in young adults: A quantitative EEG study, *Journal of Clinical Neuroscience*, 47, 315-322, ISSN 0967-5868,  
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.09.030>
- [59] Li, X., La, R., Wang, Y. (2019) EEG-based mild depression recognition using convolutional neural network. *Medical & Biological Engineering & Computing* 57, 1341–1352.  
<https://doi.org/10.1007/s11517-019-01959-2>
- [60] Lecrubier, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, R., Bonora, I., Harnett Sheehan, K., Janavs, J., Dunbar, G. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI, *European Psychiatry*, Volume 12(5), 224-231, ISSN 0924-9338,  
[https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)83296-8](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)83296-8).
- [61] Zhang, X., Shen, J., Din, Z., Liu, J., Wang, G., Hu, B. (2019). Multimodal Depression Detection: Fusion of Electroencephalography and Paralinguistic Behaviors Using a Novel Strategy for Classifier Ensemble. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 23: 6, 2265-2275.  
<https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2938247>
- [62] Oldstone M., Ahmed R., Buchmeier M., Blount P., Tishon A. (2015). On

- measures of entropy and information. Proceedings of the Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, 1, 547-561.
- [63] Ding, X., Yue, X., Zheng, R., Bi C., Li, D., Yao, G. (2019). Classifying major depression patients and healthy controls using EEG, eye tracking and galvanic skin response data, *Journal of Affective Disorders*, 251, 156-161.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.058>
- [64] Bachmann, M., Päske, L., Kalev, K., Aarma, K., Lehtmets, A., Ööpik, P., Lass, J., Hinrikus, H. (2018). Methods for classifying depression in single channel EEG using linear and nonlinear signal analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 155, 11-17, ISSN 0169-2607.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.11.023>
- [65] Saeedi, M., Saeedi, A., Maghsoudi, A. (2020). Major depressive disorder assessment via enhanced k-nearest neighbor method and EEG signals. *Phys Eng Sci Med* 43, 1007–1018.  
<https://doi.org/10.1007/s13246-020-00897-w>
- [66] Sharma, G., Parashar, A., Joshi, A. (2021). DepHNN: A novel hybrid neural network for electroencephalogram (EEG)-based screening of depression. *Biomedical Signal Processing and Control*, 66, 102393, ISSN 1746-8094.  
<https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102393>
- [67] Mao, W., Zhu, J., Li, X., Zhang, X., Sun, S. (2018) Resting State EEG Based Depression Recognition Research Using Deep Learning Method. *Brain Informatics. Lecture Notes in Computer Science*, 11309.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-05587-5\\_31](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05587-5_31)
- [68] Mahato, S., Paul, S. (2020). Classification of Depression Patients and Normal Subjects Based on Electroencephalogram (EEG) Signal Using Alpha Power and Theta Asymmetry. *Journal of Medical Systems* 44, 28.  
<https://doi.org/10.1007/s10916-019-1486-z>
- [69] Seal, A., Bajpai, R., Agnihotri, J., Yazidi, A., Herrera-Viedma, E., Krejcar, O. (2021). DeprNet: A Deep Convolution Neural Network Framework for Detecting Depression Using EEG. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, vol. 70, pp. 1-13, 2021, Art no. 2505413.  
<https://doi.org/110.1109/TIM.2021.3053999>
- [70] I-Mei L., Ting-Chun C., Hsin-Yi L., San-Yu W., Jia-Li S., Chen-Wen Y. (2021). Electroencephalogram patterns in patients comorbid with major depressive disorder and anxiety symptoms: Proposing a hypothesis based on hypercortical arousal and not frontal or parietal alpha asymmetry. *Journal of Affective Disorders*, 282, 945-952, ISSN 0165-0327.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.001>
- [71] Mumtaz, W., Xia, L., Azhar Ali, S., Mohd Yasin, M., Hussain, M., Saeed Malik, A. (2017). Electroencephalogram (EEG)-based computer-aided technique to diagnose major depressive disorder (MDD). *Biomedical Signal Processing and*

- Control,31, 108-115.  
<https://doi.org/10.1016/j.bspc.2016.07.006>
- [72] Cavanagh, J. F., Bismark, A. W., Frank, M. J., Allen, J. (2019). Multiple Dissociations Between Comorbid Depression and Anxiety on Reward and Punishment Processing: Evidence From Computationally Informed EEG. *Computational psychiatry*, 3, 1–17.  
[https://doi.org/10.1162/cpsy\\_a\\_00024](https://doi.org/10.1162/cpsy_a_00024)
- [73] Uyulan, C., Ergüzel, T. T., Unubol, H., Cebi, M., Sayar, G. H., Nezhad Asad, M., Tarhan, N. (2021). Major Depressive Disorder Classification Based on Different Convolutional Neural Network Models: Deep Learning Approach. *Clinical EEG and Neuroscience*, 52(1), 38–51.  
<https://doi.org/10.1177/1550059420916634>
- [74] Wu, C.-T., Dillon, D., Hsu, H.-C., Huang, S., Barrick, E., Liu, Y.-H. (2018). Depression Detection Using Relative EEG Power Induced by Emotionally Positive Images and a Conformal Kernel Support Vector Machine. *Applied Sciences*, 8(8), 1244.  
<https://doi.org/10.3390/app8081244>
- [75] Welch, P (1967). The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodogram. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, 15(2), 70-73.  
<https://doi.org/10.1109/TAU.1967.1161901>
- [76] Pedregosa. (2011). Scikit-learn: Machine Learning in Python. *JMLR*, 12,2825-2830.
- [77] Chawla, N., Bowyer, K., Hall, L., Kegelmeyer, W. (2002). SMOTE: Synthetic Minority Over-sampling Technique. *Journal of Artificial Intelligence Research*. 16. 321-357.  
<https://doi.org/10.1613/jair.953>
- [78] Acharya, U.R., Oh, S.L., Hagiwara, Y., Tan, J.H., Adeli, H., Subha, D.P., (2018). Automated EEG-based screening of depression using deep convolutional neural network. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. 161, 103–113.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.04.012>
- [79] Baehr, E. Rosenfeld, J., Baehr, R. (1997). The Clinical Use of An Alpha Asymmetry Protocol in the Neurofeedback Treatment of Depression. *Journal of Neurotherapy*. 2. 10-23.  
[https://doi.org/10.1300/J184v02n03\\_02](https://doi.org/10.1300/J184v02n03_02)
- [80] Schölzel, C. (2019). Nonlinear measures for dynamical systems (Version 0.5.2). Zenodo.  
<http://doi.org/10.5281/zenodo.3814723>
- [81] Gómez, C., Mediavilla, A., Hornero, R., Abásolo, D. (2008). Use of the

- Higuchi's fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer's disease patients. *Medical engineering & physics*. 31. 306-13.  
<https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2008.06.010>
- [82] Jiang, G. J. A., Fan, S., Abbod, M., Huang, H., Lan, J., Tsai, F., Chang, H., Yang, Y., Chuang, F., Chiu, Y., Jen, K., Wu, J., Shieh, J. (2015). Sample Entropy Analysis of EEG Signals via Artificial Neural Networks to Model Patients' Consciousness Level Based on Anesthesiologists Experience. *BioMed Research International*.  
<https://doi.org/10.1155/2015/343478>.
- [83] Sullivan, G. M., Feinn, R. (2012). Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *Journal of graduate medical education*, 4(3), 279–282.  
<https://doi.org/10.4300/JGME-D-12-00156.1>
- [84] Freedman, D., Pisani, R., Purges, R. (2007). *Statistics: Fourth International Student Edition*. W. W. Norton & Company.

