

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

[DOI 10.35381/cm.v6i1.417](https://doi.org/10.35381/cm.v6i1.417)

Detección de autorregulación cerebral deteriorada basada en el plano complejidad - entropía

Detection of impaired brain autoregulation based on the complexity plane – entropy

Roberth Alcivar-Cevallos
roberth.alcivar@utm.edu.ec
Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo
Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-6282-8493>

Wilson Alexander Ávila-Briones
wavila4646@utm.edu.ec
Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo
Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-2493-7928>

Max Chacón-Pacheco
max.chacon@usach.cl
Universidad de Santiago de Chile, Santiago
Chile
<https://orcid.org/0000-0002-5082-0395>

Recibido: 05 de septiembre de 2020

Aprobado: 26 de noviembre de 2020

RESUMEN

Se propone una metodología para clasificar señales fisiológicas que representan la autorregulación cerebral (AC), utilizando cuantificadores como complejidad estadística y entropía. Los cuales se obtienen a partir de datos de velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC) y presión arterial media (PAM) disponibles en dos bases de datos. Los resultados para el análisis de señales en el plano C-H, donde se grafican los valores de complejidad y entropía de las señales de VFSC, muestran valores de AUC=90,18 %, mientras que en el caso de Δ C-H, que es obtenido graficando los cambios en la entropía ($\Delta H = H[P_{VFSC}] - H[P_{PAM}]$) versus los cambios en complejidad ($\Delta C = C[P_{VFSC}] - C[P_{PAM}]$) con lo que se obtienen valores de AUC=94,26 % demostrando la capacidad que tiene el método en términos de clasificación.

Descriptores: Sistema de autorregulación cerebral; traumatismo encéfalo craneano; complejidad; entropía.

ABSTRACT

A methodology is proposed to classify physiological signals that represent brain autoregulation (CA), using quantifiers such as statistical complexity and entropy. Which are obtained from data on cerebral blood flow velocity (VFSC) and mean arterial pressure (MAP) available in two databases. The results for the analysis of signals in the CH plane, where the complexity and entropy values of the VFSC signals are plotted, show values of AUC = 90.18%, while in the case of Δ CH, which is obtained by plotting changes in entropy ($\Delta H = H [P_{VFSC}] - H [P_{PAM}]$) versus changes in complexity ($\Delta C = C [P_{VFSC}] - C [P_{PAM}]$) with which values of AUC = 94.26 are obtained % demonstrating the capacity of the method in terms of classification.

Descriptors: Cerebral self-regulation system; cranial brain injury; complexity; entropy.

INTRODUCCION

La autorregulación cerebral (AC) es el mecanismo responsable de mantener relativamente constante el flujo sanguíneo en el cerebro a pesar de los cambios en la presión sanguínea arterial (PSA), ya que este es uno de los órganos más importantes del cuerpo humano, ocupando cerca del 20% del total de oxígeno de todo el cuerpo [1]. Por lo que un correcto funcionamiento de este órgano es de gran relevancia; de hecho, se ha demostrado, que la AC se ve deteriorada en patologías como: Alzheimer, diabetes, isquemia, trauma craneano, hemorragia subaracnoidea [2].

Evaluar la AC en el pasado se llevaba a cabo midiendo los cambios del flujo sanguíneo en respuesta a un cambio estacionario de la presión arterial (método estático), a través de procedimientos que tomaban mucho tiempo en llevarse a cabo, además de ser invasivos, como en el caso del uso de medicamentos vasoactivos. Actualmente con la aparición de *Ultrasonido Doppler Transcraneal* fue posible abordar la AC de manera dinámica, al estimar la velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC), de forma continua y de un modo no invasivo.

De considerable interés es el poder evaluar la AC a partir de señales fisiológicas usando fluctuaciones espontáneas en la VFSC y PAM, esto tiene claras ventajas, como el mantenimiento de la estabilidad fisiológica y la facilidad de estudios clínicos en pacientes críticamente enfermos, sin embargo, se ha cuestionado su fiabilidad debido a la relación señal/ruido, limitada como resultado de fluctuaciones relativamente pequeñas de la VFSC. Con lo anteriormente descrito es claro notar que el sistema de AC presenta algún grado de complejidad, que se ve reflejado en el tipo de señales que lo representan, y en las cuales se producen situaciones como pérdida de información y presencia de ruido.

Para analizar el comportamiento complejo de dichas señales es posible utilizar cuantificadores como la complejidad estadística y la entropía. Dichos cuantificadores se utilizan para estudiar y medir regímenes caóticos de sistemas y la información contenida en los mismos, respectivamente [3]. Los beneficios de ambos han sido demostrados en muchos campos del conocimiento al usarse como herramienta para para estudiar

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

complejidad de fenómenos en áreas como el medio ambiente [4], termodinámica [5], biología [6], [7], en estudio de señales del cerebro como electroencefalogramas *EEG* [8] y en señales de hemodinámica cerebral [9].

El objetivo de este estudio es realizar un análisis de las señales que representan la AC, provenientes de dos grupos de sujetos: uno que corresponde a sujetos en estado normal (normocapnia) y los mismos sujetos inducidos a la aspiración de CO₂ (hipercapnia) y el otro a datos pareados de sujetos sanos y con traumatismo encefalocraneano (TEC). Utilizando los cuantificadores de información: complejidad estadística y entropía; para este propósito tales cuantificadores fueron obtenidos a partir de series temporales de VFSC y PAM de los grupos de sujetos anteriormente mencionados, para luego generar clasificadores basados en RL, los que son evaluados por medio de un análisis receiver operating characteristic (ROC) de área bajo la curva (AUC) para así comprobar el desempeño de los mismos. La relevancia de este estudio radica en la ventaja que representa para fines clínicos al poder tener una herramienta que permita poder generar diagnósticos y poder predecir con mayor exactitud la evolución de pacientes con problemas de AC.

MATERIALES Y METODOS

A. Datos

1) *Inducidas*: Esta etapa contempla un conjunto de datos, obtenido manejando el siguiente protocolo: mediciones en reposo (Variaciones Espontaneas de Presión, VEP) y durante un estado inducido de hipercapnia suministrando una mezcla de aire al 5% de CO₂ en los sujetos. Este conjunto consta de 16 sujetos reportados por Panerai y colaboradores [11], inicialmente, pero fue reducido a 15 debido a la longitud de los datos de uno de los sujetos.

En resumen, los 15 sujetos son adultos mayores a 18 años, libres de enfermedades como hipertensión, diabetes, migraña, epilepsia o cualquier enfermedad neurológica o vascular, medidos en un ambiente con temperatura controlada evitando

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

perturbaciones en sus actividades cognitivas. Estas mediciones han sido aprobadas por los comités de ética en investigación respectivos, junto a la firma de un consentimiento informado por parte de los sujetos de estudio. Entre las consideraciones se solicitó evitar la ingesta de alcohol o productos con cafeína desde 12 horas antes de realizada la medición.

Las mediciones de velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC) fueron realizadas en la arteria media cerebral (AMC) derecha utilizando un ultrasonido Doppler transcraneal (Companion III, Viasys Healthcare) con un transductor de 2 MHz. La presión sanguínea fue medida de manera no invasiva mediante un finómetro (Finapres Medical System). El suministro de oxígeno al 5% de CO₂ fue realizado mediante una mascarilla, conectada a una unidad compresora que nivela la concentración de aire y CO₂ suministrado.

Las señales obtenidas son de tipo onda completa (OC), con una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Estas señales son sincronizadas a través del latido, estimando valores promedios latido a latido (PLL), luego interpolados y remuestreados a 5HZ. Medidas durante un período inicial de 5 minutos en condiciones normales (VEP), después de un período de estabilización de las señales, 5 minutos durante el suministro de CO₂ y 5 minutos después de cortar el suministro de CO₂.

- 2) *Clínicos*: Inicialmente se contaba con datos de 30 pacientes con traumatismo encéfalo craneano (TEC), los cuales debían ser pareados con datos de sujetos sanos. Sin embargo, solo 28 sujetos sanos contaron con las condiciones para realizar el pareo de los datos. Debido a lo anterior, el conjunto de datos utilizado en esta investigación consta de mediciones de variaciones espontaneas de VFSC y presión arterial media (PAM) de 28 pacientes con TEC pareados con 28 sujetos sanos. Se cumplieron con las normas del comité de ética del Queen's Medical Centre para pacientes con TEC, y el comité de ética de la Universidad de Santiago para sujetos sanos. El pareo de los datos fue realizado de acuerdo con la edad, sexo, y lado del cerebro en donde se midió

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

la señal de VFSC. La media de las edades de los pacientes con TEC es de 29,3 - 14,8 y en los sujetos sanos es de 30,5 - 13,7.

Los 28 pacientes con TEC severo que fueron considerados en esta investigación, ingresaron a la Adult Intensive Care Unit del Queen's Medical Centre en Nottingham, Inglaterra, donde se les evaluó la GCS luego de la reanimación inicial y antes de la intubación y administración de sedantes o agentes bloqueantes neuromotores. Se realizaron esfuerzos para tratar de mantener la presión intracraneal por debajo de los 20 mmHg y la presión de perfusión cerebral sobre los 70 mmHg [24]. La Presión Sanguínea Arterial (PSA) se registró continuamente con un catéter intravascular insertado en la arteria radial.

Con respecto a los 28 sujetos sanos, estos no tenían historial de patologías asociadas a problemas cardiovasculares, hipertensión o enfermedades del sistema nervioso.

Las mediciones fueron tomadas en el Laboratorio de Biomédica del Departamento de Ingeniería Informática de la Universidad de Santiago de Chile. La PSA fue capturada mediante un monitor

de presión no invasivo (Finapres Finometer MIDI), el cual permite monitorear la señal en el dedo medio, utilizando un pequeño manguito ajustable. Tanto en pacientes con TEC como en sujetos sanos la VFSC fue registrada en la arteria cerebral media, mediante el ultrasonido Doppler Transcraneal, con un transductor de 2 Mhz. Al igual que en el apartado anterior los datos fueron promediados y remuestreados a 6 muestras por segundo.

B. Métodos

El plano causal complejidad-entropía (C-H) es una poderosa herramienta que permite describir las características dinámicas de un sistema, al integrar medidas como la entropía, distancia o desequilibrio y la complejidad estadística. Al ser el sistema de autorregulación cerebral un sistema dinámico es un candidato idóneo para su análisis a partir de este plano. En el presente estudio para realizar el análisis a partir del plano complejidad entropía, se partió seleccionando una PDF que se ajuste de mejor manera al análisis de series temporales, por lo que se utilizó la metodología Bandt and Pompe. Posterior a ello se realizó el cálculo de la entropía, para este apartado se consideraron cuatro tipos de entropía: Shannon, Tsallis, ScortTsallis y Renyi. Consecutivamente se realizó el cálculo de las distancias para ello se consideraron las distancias Euclidiana y de Wootters. Una vez obtenidos los valores de entropía y de distancias el siguiente paso es el cálculo de la complejidad estadística, esta viene dada por la Ec. (12):

$$C_v^{(K)}[P] = H^{(K)}[P] \cdot Q^{(v)}[P]. \quad (1)$$

con $k = S, T, G, R$ (Shannon, Tsallis, escort-Tsallis, Renyi); el índice $v = (E, W)$ representa a la medida de distancia - desequilibrio (Euclidiana, Wootters) respectivamente. Para el cálculo de la complejidad estadística se realizaron combinaciones entre la PDF, las medidas entrópicas y las distancias para luego evaluar con que combinaciones se obtenían los mejores resultados.

C. Fases de la experimentación

1. Selección de la función de distribución de probabilidades PDF

Un importante punto para la evaluación de los cuantificadores de información (complejidad estadística y entropía), es la selección de antemano de la función distribución de probabilidad (PDF) P asociada al sistema dinámico o serie temporal bajo estudio. La selección de la PDF más adecuada es un problema fundamental debido a que P y el espacio de probabilidades están intrínsecamente ligados. Por lo que muchos esquemas han sido propuestos para la selección apropiada de dicho espacio de probabilidades (basadas en histogramas, basadas en representación binaria, basadas en la metodología de Bandt y Pompe). La aplicación de cada una de ellas depende de las características de los datos (estacionariedad, longitud de la serie temporal, variación de los parámetros característicos, nivel de ruido presente en las mediciones, entre otros.). En todos estos casos los aspectos globales del sistema dinámico en estudio pueden ser de alguna manera capturados, pero las diferentes metodologías no son equivalentes en su habilidad para discernir todos los detalles físicos relevantes.

Para este estudio se seleccionó la metodología basada en Bandt y Pompe al observar que se ajusta muy bien al análisis de series temporales [12], como las que se proporcionan en los datos de VFSC.

PDF basada en Bandt y Pompe: En el trabajo realizado por [13], introdujeron una metodología simbólica, simple y robusta para la evaluación de una PDF asociada a una serie temporal (sistema dinámico), que toma en cuenta la causalidad temporal presente en la misma. La secuencia simbólica nace naturalmente de la serie, a partir de “particiones” concebidas por la comparación del orden entre valores vecinos.

Dada una serie temporal $S(t) = x_t, t = 1, \dots, L$, con L el número de datos, una dimensión de inmersión $M > 1 (M \in \mathbb{N})$, y un tiempo de retraso $\tau (\tau \in \mathbb{N})$, a cada tiempo s le asignamos un vector M -dimensional (patrón):

$$s \mapsto (x_{s-(M-1)\tau}, x_{s-(M-2)\tau}, \dots, x_{s-\tau}, x_s), \quad (2)$$

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

que resulta de la evaluación de la serie temporal a los tiempos $s - (M - 1)\tau, \dots, s - \tau, s$. Claramente mientras mayor sea el valor de M , mayor será la información temporal incorporada en los patrones. Se entenderá por patrón ordinal de orden M , relacionado al tiempo s , a la permutación $\pi = (r_0, r_1, \dots, r_{M-1})$ de $(0, 1, \dots, M - 1)$ definida por:

$$x_{s-r_{M-1}\tau} \leq x_{s-r_{M-2}\tau} \leq \dots \leq x_{s-r_1\tau} \leq x_{s-r_0\tau}. \quad (3)$$

De esta manera, el vector definido en la Ec.(3) se representa por el símbolo π . Con tal de obtener un resultado único consideran $r_i < r_{i-1}$ si $x_{s-r_i\tau} = x_{s-r_{i-1}\tau}$. Esto se justifica si los valores x_t poseen una distribución continua, tal que valores iguales son muy inusuales o poco probables. ¡Las frecuencias relativas para cada una de las $M!$ permutaciones posibles π_i de orden M , pueden ser calculadas de acuerdo al número de veces que se encuentra una secuencia reordenada correspondiente a π_i en la serie temporal, dividido por el número total de secuencias,

$$p(\pi_i) = \frac{J\{s/s \leq L - (M - 1)\tau; (s) \text{ es de tipo } \pi_i\}}{L - (M - 1)\tau}. \quad (4)$$

En la Ec. (4) el símbolo J representa “número de veces”. De esta manera obtenemos la distribución de probabilidad de los patrones ordinales $P = \{p(\pi_i, i = 1, \dots, M!)\}$.

2. Selección de la Entropía

Entropía de Shannon

De acuerdo a la teoría de la información, la entropía es una medida relevante de orden y desorden para muchos sistemas, incluidos los dinámicos. En este estudio se optó por considerar la entropía de Shannon. Ya que de acuerdo a Kolmogorov y Sinai la entropía de Shannon's en una poderosa herramienta para el estudio de sistemas dinámicos [14]. Sea una distribución de probabilidad discreta $P = p_j; j = 1, \dots, N$, con N el número de estados accesibles del sistema bajo estudio, que satisface la única restricción: $\sum_{j=1}^N p_j = 1$. La correspondiente entropía de Shannon es evaluada como:

$$S_q^{(T)}[P] = \frac{1}{q-1} \sum_{j=1}^N [p_j - (p_j)^q] \quad (5)$$

La cual se considera como una medida de la incerteza asociada a un proceso físico descrito por P .

Entropía de Tsallis

Propuesta por Tsallis (1988), la entropía de Tsallis permite una visión mucho más amplia de cómo surge el desorden en los sistemas macroscópicos, proporcionando un avance notable en la mecánica estadística, la termodinámica y áreas relacionadas a la física médica (Cartwright, 2014). Esta entropía está dada por:

$$S_q^{(T)}[P] = \frac{1}{q-1} \sum_{j=1}^N [p_j - (p_j)^q] \quad (6)$$

donde $q \in (0,1) \cup (1,\infty)$, es el índice de no extensividad, el mismo que se usa en las ecuaciones de ahora en adelante. Dicho índice se encuentra dentro de los rangos 0,01-0,99 con pasos de 0,01.

Entropía escort-Tsallis

En el estudio de Martin et al. (2000) mostraron una nueva medida de información basada en la entropía de Tsallis, la cual parece ser más sensible a la variación en los parámetros de los sistemas complejos que la medida original dada por la Ec. (2.2). De hecho, esta nueva medida es la original de Tsallis expresada en términos de la distribución de escort de orden q [14]. La que se expresa como sigue:

$$S_q^{(G)}[P] = \frac{1}{q-1} \left\{ 1 - \left[\sum_{j=1}^N (p_j)^{\frac{1}{q}} \right]^{-q} \right\}. \quad (7)$$

Entropía de Renyi

La entropía Renyi generaliza la entropía Hartley [25], la entropía de Shannon, la entropía de colisión [26] y la mínima entropía [27]. Busca cuantificar la diversidad, la incertidumbre, o la aleatoriedad de un sistema. Principalmente usada en estadística y ecología como índice de diversidad. La entropía de Renyi para una distribución de probabilidad discreta está dada por:

$$S_q^{(R)}[P] = \frac{1}{1-q} \ln \left\{ \sum_{j=1}^N (p_j)^q \right\}. \quad (8)$$

En lo que sigue se denotará $S_q^{(K)}$ como cualquiera de las entropías antes mencionadas, donde la asignación de K puede ser: S,T,G o R (Shannon, Tsallis, escort-Tsallis o Renyi).

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

En los casos anteriores, si $S_q^{(K)}[P] = S_{min} = 0$ se puede predecir con completa certeza cuál de las salidas, j (estados), cuya probabilidad está dada por $p_j = 1, (p_j = 0, \forall_j \neq j)$, se llevará a cabo. El conocimiento del proceso descrito por P es máximo en esta instancia. Por el contrario, la incerteza es máxima si $S[P] = S_{max}$, y el conocimiento es mínimo, para una distribución uniforme $P = \{1/N, \dots, 1/N\}$. A partir de las medidas descritas, se puede definir una medida de desorden generalizado, definida en la ecuación (9):

$$H_q^{(K)} = S_q^{(K)}[P]/S_{max}^{(K)} \quad (9)$$

donde, en el caso de Shannon y Renyi dicha ecuación está definida por la ecuación (10):

$$S_{max}^{(S)} = S_{max}^{(R)} = \ln(N) \quad (10)$$

y en el caso de Tsallis y escort-Tsallis por la ecuación (11):

$$S_{max}^{(T)} = S_{max}^{(G)} = \frac{1 - N^{1-q}}{q - 1} \quad (11)$$

3. Selección de Distancias y desequilibrio generalizado

Para el cálculo de la complejidad estadística es necesario contar con una medida de distancia entre dos probabilidades, para ello se define el desequilibrio como una medida de la distancia entre la distribución de probabilidad P asociada al estado actual del sistema y la distribución de probabilidad de referencia P_e , dado por:

$$Q_q^{(v)}[P, P_e] = Q_0^{(v)} \cdot D_v[P, P_e], \quad (12)$$

Donde $Q_0^{(v)}$ es una constante de normalización concomitante tal que $(0 \leq Q_q^{(v)} \leq 1)$. Y v denota el tipo de distancia a utilizar, pudiendo ser $v = E, W$ (Euclidiana y Wootters). Dependiendo del tipo de distancia utilizada $Q_0^{(v)}$ se define como sigue:

$$Q_0^{(E)} = \frac{N}{N-1}, \quad (13)$$

$$Q_0^{(W)} = 1/\cos^{-1} \left\{ \left(\frac{1}{N} \right)^{\frac{1}{2}} \right\} \quad (14)$$

Distancia Euclidiana D_E : La forma euclidiana es la elección natural (la más simple) para el cálculo de la distancia D , por lo que fue considerada como la primera opción para el desarrollo de esta investigación. La cual se denota como:

$$D_E[P_1, P_2] = \sum_{j=1}^N \{p_j^{(1)} - p_j^{(2)}\}^2 \quad (15)$$

Distancia de Wootters D_W : Posteriormente, el estudio [28] soluciona ciertos problemas observados con la elección de D_E , como la correcta asignación de valores entre dinámicas caóticas y periódicas, mayor sensibilidad y compatibilidad con los exponentes de Lyapunov, proponiendo el uso de la distancia estadística de Wootters, expresada como:

$$D_W[P_1, P_2] = \cos^{-1} \left\{ \sum_{j=1}^N \left(p_j^{(1)} \right)^{\frac{1}{2}} \cdot \left(p_j^{(2)} \right)^{\frac{1}{2}} \right\} \quad (16)$$

4. Medida de Complejidad Estadística Generalizada

Para entender el concepto de complejidad estadística se debe partir excluyendo los procesos que naturalmente carecen de ella, tales como los que exhiben movimiento periódico o sistemas cristalinos, que poseen una clara estructura de orden. Adicionalmente se tienen los procesos puramente aleatorios, como una señal de ruido blanco, que debido a su carácter impredecible e irregular no poseen ninguna estructura definida. Entre estas dos instancias, existe un amplio rango de estructuras físicas contenidas en la dinámica compleja generada por sistemas relativamente simples. Por lo tanto, relacionaremos el concepto de “complejidad” a una posible estructura escondida o a patrones que caracterizan la dinámica que emerge desde un sistema, el cual puede ser mucho más simple que la misma dinámica que genera. Entonces, en este contexto, la complejidad estadística se torna un indicador de un cierto “orden” escondido [15]. Esta medida está representada por la Ec. (19):

$$C_{v,q}^{(K)}[P] = H_q^{(K)}[P] \cdot Q_q^{(v)}[P], \quad (17)$$

con $K = S, G, R$ (Shannon, escort-Tsallis, Renyi) para un valor fijo de q ; el índice $v = (E, WJ)$ representa a la medida de distancia - desequilibrio (Euclidiana y Wootters) respectivamente.

Una vez expuestos los fundamentos teóricos necesarios para comprender el cálculo de los cuantificadores: complejidad estadística y entropía. Se muestra los pasos resumidos para el computo de las mismas:

- 1) selección de PDF basada en la Metodología de Bandt y Pompe.
- 2) Selección de Entropía.
- 3) Selección de distancia y desequilibrio.
- 4) Complejidad estadística basada en entropía y desequilibrio previamente nombrados.

D. Modelos estadísticos de evaluación

1. Regresión logística.

El método de regresión logística estima la ocurrencia de eventos, obteniéndose modelos predictivos y explicativos, al conocer las variables de mayor importancia en el fenómeno. El objetivo que se persigue con la aplicación de este modelo es estimar la probabilidad de ocurrencia de la variable dependiente dicotómica a partir de las variables independientes, es decir, obtener la probabilidad de que cada individuo pertenezca a cada uno de los grupos que define la variable dependiente. El modelo de regresión logística se define por la ecuación (20).

$$P_i = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (18)$$

$$z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \quad (19)$$

Donde P_i es la probabilidad de ocurrencia, z la combinación de variables independientes con sus coeficientes de regresión (β), X el valor de cada variable independiente y e la base del algoritmo natural. De entre las posibilidades de modelos de regresión logística binaria se aplica el modelo logit:

$$\log \left(\frac{p}{1-p} \right) = x^T \beta \quad (20)$$

Siendo x^T el vector de las variables explicativas y β el vector de los parámetros.

2. Curva ROC.

Una curva Receiver Operating Characteristic (ROC) es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. En esta investigación permite discriminar entre las condiciones de los sujetos (en estado de hipercapnia y normocapnia y sujetos con traumatismo encéfalo craneano (TEC) y sanos).

El área bajo la curva (AUC) permite ver la probabilidad de aciertos del predictor donde un área como la del ejemplo A, de la figura 1 refleja un buen predictor, por el contrario en el caso B su área está más cercana a la línea diagonal que representa una clasificación totalmente aleatoria lo que indica que es menos bueno que el anterior.

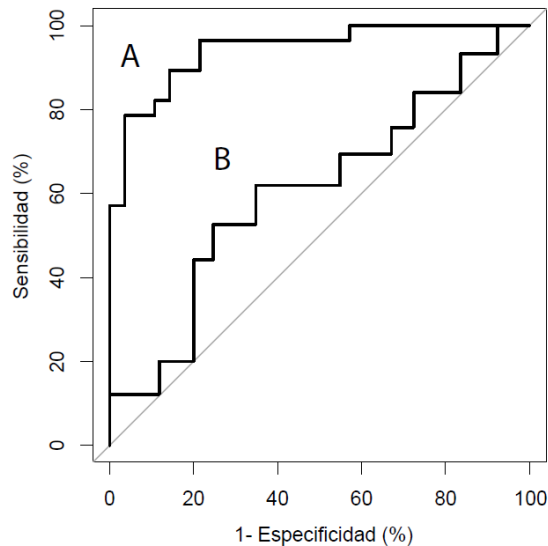


Figura 1. Espacio ROC con dos predictores (A y B).

Fuente: Elaboración propia (2019).

RESULTADOS

Para evaluar la capacidad que tiene este enfoque, se llevaron a cabo experimentos computacionales sobre los 2 conjuntos de datos, mencionados anteriormente, recordando que estos datos corresponden a señales de velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC) y presión arterial media (PAM), y las señales de CO_2 ; con los cuales se obtienen los valores de complejidad estadística y entropía mediante combinación de la función de distribución de probabilidad (PDF) (P), los cuatro tipos de entropía (Shannon S^S , Tsallis S^T , escort-Tsallis S^G y Renyi S^R) y las dos medidas de desequilibrio (Euclidiana D^E y Wootters D^W).

Es de mencionar que este proceso se llevó a cabo en dos escenarios diferentes: el primero corresponde al análisis de señales de VFSC, resultados que luego fueron plasmados en el plano C-H; y el segundo en el análisis de los cambios en ($\Delta H = H[P_{VFSC}] - H[P_{PAM}]$) y cambios en complejidad ($\Delta C = C[P_{VFSC}] - C[P_{PAM}]$), para ello se generó un plano adicional C-H llamado Δ C-H. Al ser la autorregulación un fenómeno que altera el flujo sobre las variaciones de presión, entonces se le resta a la entropía y complejidad del flujo a la entropía y complejidad de la presión respectivamente.

1. Datos inducidos

En este apartado los resultados obtenidos provienen de mediciones en reposo (variaciones espontaneas de presión, VEP) y durante un estado inducido de hipercapnia suministrando una mezcla de aire al 5 % de CO_2 en los 15 sujetos. El objetivo del análisis de estas señales usando cuantificadores de complejidad, es conocer si la metodología basada en complejidad estadística es capaz de discriminar entre estos estados.

Después de realizar los debidos experimentos con este conjunto de datos para poder discriminar entre señales de sujetos en estado de normocapnia y posteriormente en estado de hipercapnia (aspiración de CO_2 al 5 %), los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

En la Figura. 2, se muestra el plano C-H con los valores de complejidad estadística, donde los triángulos naranjas representan a sujetos en estado de hipercapnia y los círculos cían a los sujetos normocapnicos, en este gráfico no es posible apreciar algún nivel de discriminación de manera visual. Mientras que la Figura. 3, del plano $\Delta C-H$ es posible observar indicios de clasificación entre los dos estados; pero para tener mayor certeza con respecto a estas sentencias el uso de análisis estadístico es necesario.

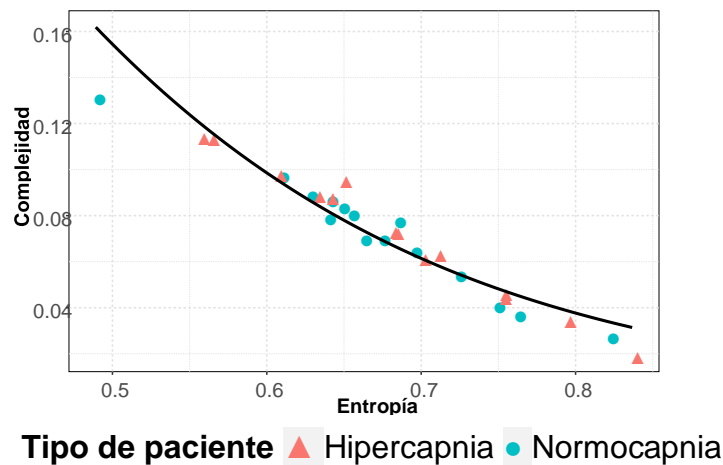


Figura 2. Representación en el plano C-H de la complejidad estadística.
Fuente: Elaboración propia (2019).

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

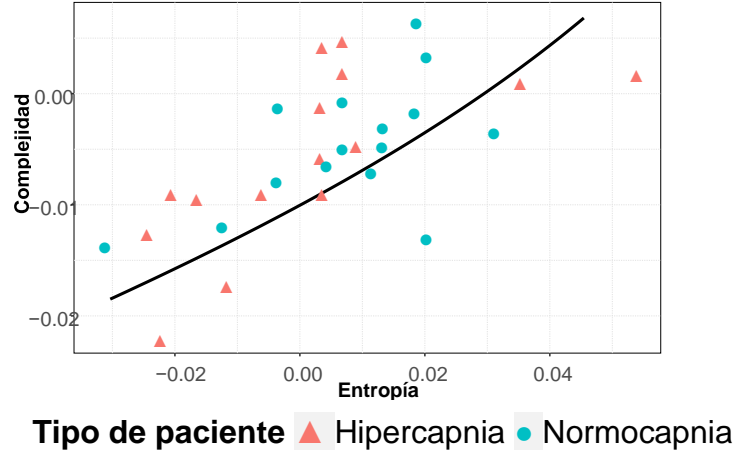


Figura 3. Representación en el plano $\Delta C-H$ de la complejidad estadística.
Fuente: Elaboración propia (2019).

Estadísticos

En las Figuras. 2 y 3, el uso de la regresión logística es representada por una línea que intenta discriminar entre los dos conjuntos de datos, la cual esta generada a partir del uso de la ecuación de regresión logística, cuyos coeficientes son presentados en la Tabla. 1.

Tabla 1. Coeficientes de la ecuación de regresión logística.

	B_0	B_1	B_2
VFSC	54,98	-62,57	-173,15
VFSC-PAM	-0,10	19,63	-4,08

Fuente: Elaboración propia (2019).

En la Tabla.2 se observan los mejores valores de AUC obtenidos con el análisis ROC de los mejores modelos, tanto del plano C-H como del plano Δ C-H. Además, se observa en ambos planos que el mejor valor de AUC es obtenido de la combinación de la PDF Bandt y Pompe, la entropía de Tsallis y la distancia euclidiana con valores de AUC en VFSC de 70,67 % y en VFSC-PAM de 88,89 %.

Tabla 2. Valores de AUC para VFSC y VFSC-PAM.

			VFSC		VFSC-PAM	
Probabilidad	Entropía	Distancia	q	AUC	q	AUC
Bandt y Pompe	Shannon	euclidiana		69,33		54,67
Bandt y Pompe	Shannon	Wootters		62,22		57,33
Bandt y Pompe	Tsallis	euclidiana	0,76	70,67	0,70	88,89
Bandt y Pompe	Tsallis	Wootters	0,92	64,89	0,40	86,22
Bandt y Pompe	scort-Tsallis	euclidiana	0,92	68,00	0,80	80,00
Bandt y Pompe	scort-Tsallis	Wootters	0,30	58,67	0,50	81,33
Bandt y Pompe	Renyi	euclidiana	0,96	67,56	0,50	77,78

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

Bandt y Pompe	Renyi	Wootters	0,48	62,22	0,30	53,33
------------------	-------	----------	------	-------	------	-------

Fuente: Elaboración propia (2019).

A continuación, en la Figura.4 se observa el análisis ROC, con los valores de AUC para los dos escenarios.

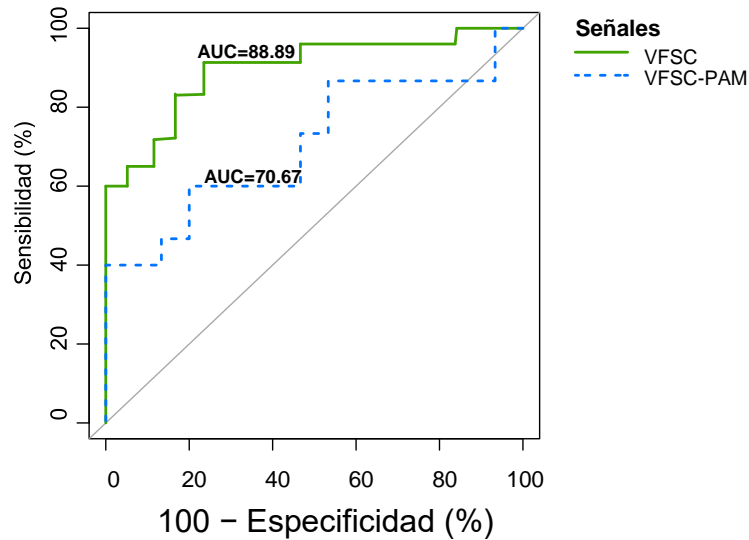


Figura 4. Curva ROC para datos de complejidad, plano C-H y plano Δ C-H. Combinación Bandt y Pompe-Tsallis-euclidiana.

Fuente: Elaboración propia (2019).

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

2. Datos clínicos

En esta sección se evaluó la capacidad que tiene la metodología para discriminar señales de pacientes reales: sanos y patológicos. En la Figura. 5, se graficaron los resultados de complejidad de señales de VFSC; observándose que los triángulos naranjas que representan a señales de pacientes con TEC tienden a ser más entrópicas que aquellas señales de sujetos normales representadas por círculos de color cian. Situación que se repite en la Figura. 6, donde se muestran los resultados de complejidad, pero esta vez de la relación VFSC-PAM de señales.

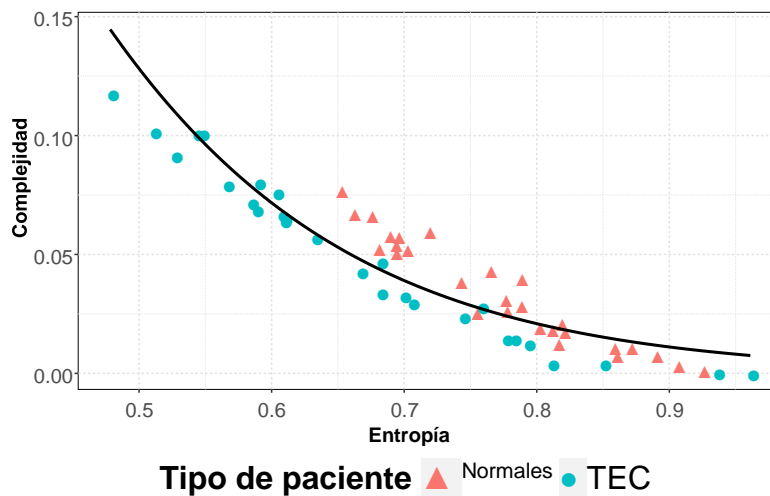


Figura 5. Representación en el plano C-H de señales de complejidad (VFSC), sujetos normales y con TEC.

Fuente: Elaboración propia (2019).

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

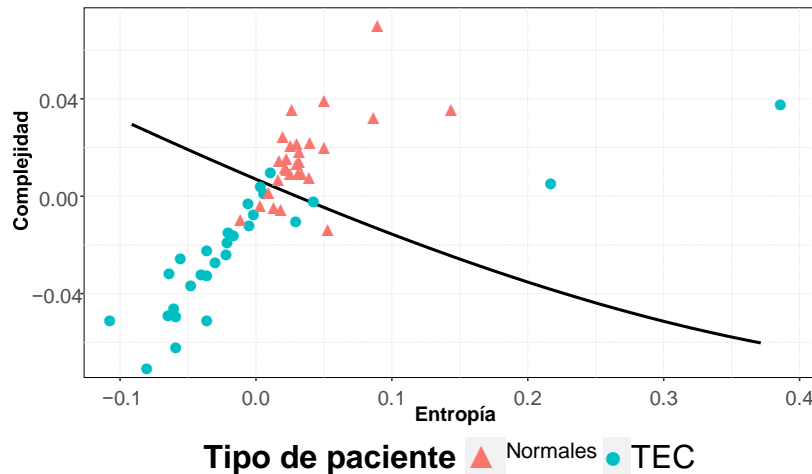


Figura 6. Representación en el plano $\Delta C-H$ de la complejidad (VFSC-PAM), sujetos normales y con TEC.

Fuente: Elaboración propia (2019).

Estadísticos

Al igual que en secciones anteriores, el uso de la regresión logística se hace necesario para poder evaluar la capacidad del modelo para clasificar los datos en los dos estados anteriormente mencionados, para ello se genera la respectiva ecuación de regresión, cuyos coeficientes de ajuste de la línea de regresión están dados en la Tabla. 3. Los valores de AUC más altos se obtuvieron para el caso de VFSC con la combinación Bandt y Pompe-Tsallis-euclidiana con valor de $AUC=90,18$, mientras que para el caso de VFSC-PAM el mejor valor de $AUC=94,26$ está dado por la combinación Bandt y Pompe-escortTsallis-wootters, ver Tabla. 4.

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

Tabla 3. Coeficientes de la ecuación de regresión logística

	B_0	B_1	B_2
VFSC	36,52	- 43,25	- 126,25
VFSC-PAM	-0,42	20,09	- 159,86

Fuente: Elaboración propia (2019).

Tabla 4:. Valores de AUC para VFSC y VFSC-PAM.

			VFSC		VFSC-PAM	
Probabilidad	Entropía	Distancia	q	AUC	q	AUC
Bandt y Pompe	Shannon	euclidiana		85,84		82,78
Bandt y Pompe	Shannon	Wootters		67,47		61,48
Bandt y Pompe	Tsallis	euclidiana	0,58	90,18	0,31	83,29
Bandt y Pompe	Tsallis	Wootters	0,74	83,29	0,65	82,27
Bandt y Pompe	escort-Tsallis	euclidiana	0,57	85,71	0,67	91,20

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

Bandt y Pompe	escort- Tsallis	Wootters	0,60	75,13	0,40	94,26
Bandt y Pompe	Renyi	euclidiana	0,65	88,39	0,33	84,31
Bandt y Pompe	Renyi	Wootters	0,23	75,00	0,60	87,76

Fuente: Elaboración propia (2019).

Seguidamente, en la Figura 7, se muestran las curvas ROC de los dos mejores modelos, mostrados en las Figuras 5 y 6.

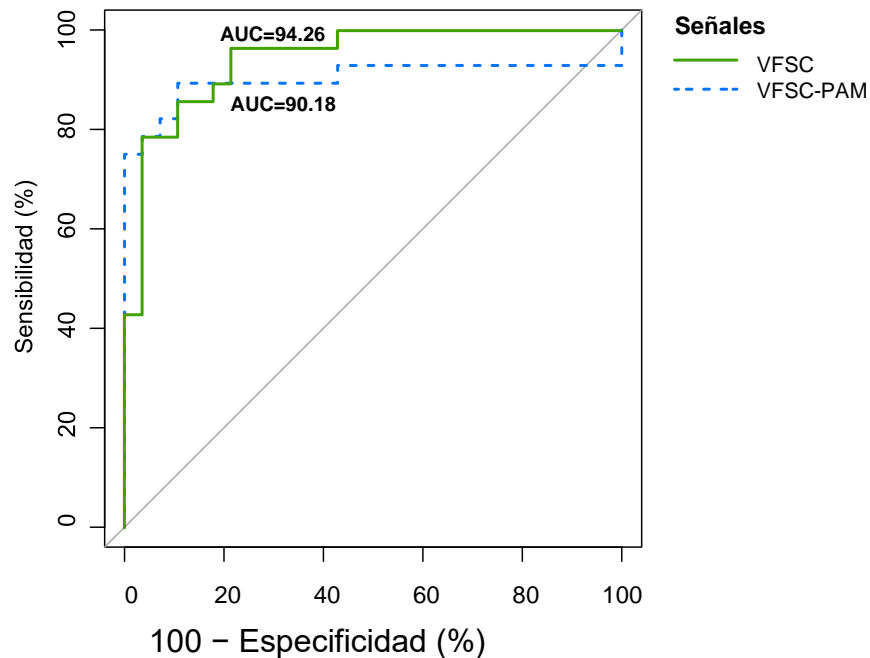


Figura 7. Curva ROC para datos de complejidad, plano C-H, combinación Bandt y Pompe-Tsallis-euclidiana.

Fuente: Elaboración propia (2019).

DISCUSION

El uso del plano complejidad-entropía (C-H) puede ayudar a clasificar señales biológicas, debido a que estas poseen una componente compleja que en general no es tomada en consideración por otras métricas; dicha componente puede ser considerada de importancia al momento de evaluar este tipo de señales. En este estudio, y en el caso de grupos de señales bajo CO_2 los sujetos hipercapnicos muestran una tendencia a ser menos entrópicos y complejos que los normocapnicos, dicho comportamiento puede deberse a que el CO_2 produce una vasodilatación que afecta la tensión (distensibilidad) de las paredes, induciendo un deterioro de la autorregulación cerebral, disminuyendo la componente compleja de estas señales.

Datos inducidos

Señales de sujetos en reposo (normocapnia) y en un estado inducido de hipercapnia (suministrando una mezcla de aire al 5 % de CO_2) fueron usados en este apartado con la finalidad de conocer si la complejidad estadística es capaz de discriminar entre estos dos conjuntos de datos. En el primer caso, donde se evalúa la VFSC en el plano C-H, ver Figura. 3, no es posible observar algún nivel de discriminación, debido a que los valores de complejidad y entropía de las señales reflejadas en el plano se observan muy juntos. Al hablar de la VFSC-PAM reflejadas en el plano $\Delta\text{C-H}$ tampoco es observable una clasificación o indicios de ella; pero a diferencia de lo anterior los datos tienden a separarse, ver Figura. 3. Al observarse que en ninguno de los dos planos es posible observar indicios de clasificación, el uso de un análisis estadístico puede dar más información con respecto a lo que realmente sucede.

El uso de la regresión logística y de un análisis ROC de área bajo la curva muestra una mejor perspectiva de lo que realmente ocurre. Por ello, en el caso del análisis de la VFSC en el plano C-H, muestra que la combinación dada por la probabilidad basada en la metodología de Bandt y Pompe, entropía de Tsallis y como distancia la euclidiana obtuvieron el mejor valor de AUC, siendo este de 70,67 %, ver Tabla. 2. Demostrando que lo observado en el grafico es correcto, es decir que hay indicios de separación de los

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

datos en clases. Para el caso de los datos reflejados en el plano $\Delta C-H$ y mediante el uso de los mismos estadísticos utilizados con anterioridad, estos muestran que la mejor combinación viene dada por la PDF basada en Bandt y Pompe, entropía de Tsallis y distancia euclidiana, con un valor de $AUC=88,89\%$, ver Tabla. 2. Al igual que en las otras secciones de este capítulo, el mejor resultado se ha obtenido en los casos donde se evalúa la VFSC-PAM. Algo que se puede observar es que en ambos casos (VFSC y VFSC-PAM) las combinaciones de cuantificadores son las mismas, solamente variando en el valor de q (conocido como índice de no extensividad).

Datos clínicos

En este apartado se usaron 28 señales reales de sujetos sanos, que fueron tomadas en el Laboratorio de biomédica del Departamento de Ingeniería Informática de la Universidad de Santiago de Chile. Mientras que las 28 señales de pacientes patológicos, con traumatismo encéfalo craneano (TEC), que se consideraron en esta investigación, fueron ingresados a la Adult Intensive Care Unit Queen's Medical Centre, en Nottingham, Inglaterra. Estos datos se utilizaron con el fin de comprobar cómo se comporta el método al momento de discriminar este tipo de señales. En un análisis visual del plano C-H, donde se evaluó las señales de VFSC, se pudo observar, con mucha más claridad que en los apartados anteriores, como los valores de complejidad obtenidos de las señales tienden a separarse en dos clases, ver Figura. 5. Es fácil observar cómo los valores de complejidad de sujetos con TEC tienden a ser menos entrópicos, pero con una tendencia a ser más complejos, mientras que los valores de complejidad de señales de sujetos sanos tienden a ser más entrópicos, pero con un comportamiento menos complejo.

En el plano $\Delta C-H$, donde se reflejan los valores de complejidad de las señales VFSC-PAM, es mucho más claro observar cómo se dividen los datos en dos clases y además cómo se comportan los datos, ver Figura. 6, donde claramente se divisa que los valores de complejidad de sujetos normales tienen un comportamiento más complejo y a la vez entrópico, a diferencia de los pacientes con TEC donde el comportamiento de los datos

tiende a ser menos complejo y entrópico. Al igual que secciones anteriores, un análisis estadístico da una mejor perspectiva de lo que se observa en los gráficos. En el caso del análisis de la VFSC en el plano C-H la componente estadística muestra que la mejor combinación está dada por la PDF basada en Bandt y Pompe, la entropía de Tsallis y la distancia euclidiana, con un valor de AUC=90,18 %, ver Tabla. 4. En este caso, ya se puede decir que el modelo tiene una muy buena capacidad para clasificar los datos. Mientras que en el caso de VFSC-PAM, la mejor combinación está dada por la PDF de Bandt y Pompe, entropía de escort-Tsallis y la distancia de Wootters con un valor de AUC=94,26 %, ver Tabla. 4. Esto indica que el método tiene una muy buena capacidad de clasificar los datos, superando incluso a otros métodos que buscan el mismo fin [29].

CONCLUSIONES

En esta tesis se planteó una metodología para el estudio de la autorregulación cerebral (AC) según la complejidad contenida en las señales que lo representan. La metodología se basa en el análisis de los cuantificadores complejidad estadística (C) y entropía (H) así como en el plano C-H que lo representa. El uso de funciones de distribución de probabilidad y medidas de distancia permitieron la estimación de los cuantificadores en los que se basa la metodología planteada.

Se analizaron señales obtenidas de forma no invasiva de velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC), presión arterial media (PAM) y CO² con el propósito de caracterizar y clasificar los sujetos entre dos estados: normales y alterados. En el primer caso, se utilizaron 15 señales de VFSC que corresponden a mediciones en reposo (variaciones espontáneas de presión, VEP) y durante un estado inducido de hipercapnia suministrando una mezcla de aire al 5 % de CO² en los sujetos. En el segundo caso, se utilizaron mediciones VEP de VFSC y PAM, gracias a lo que se obtuvo un segundo conjunto de datos con señales de 28 sujetos con traumatismo encéfalo craneano (TEC) pareados con 28 sujetos sanos.

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

El análisis de señales mediante el uso del plano C-H y los cuantificadores de complejidad estadística y entropía, mostró que es posible caracterizar este tipo de señales debido que, al reflejar los valores de complejidad y entropía de las señales, en el plano C-H se puede observar la tendencia que tiene cada conjunto de datos. Denotando cuan complejo o entrópico es el comportamiento de los sujetos, dependiendo de si pertenece al conjunto de sujetos normales o en estados alterados. Los datos experimentales muestran que la VFSC es un buen indicador del estado de la AC pues presenta diferencias en estados normales y alterados, lo que es un claro ejemplo de la capacidad que tiene esta variable para reflejar variaciones fisiológicas o patológicas que sufre la AC.

En el caso de los datos inducidos mediante la aspiración del 5 % de CO², la metodología muestra mayor eficiencia al momento de clasificar los datos en dos clases, y más aun al evaluarse la VFSC-PAM. Cuando se evalúa tanto la VFSC y la VFSC-PAM, la combinación de cuantificadores que utiliza la metodología es la misma siendo esta como función de distribución de probabilidad la de Bandt y Pompe, entropía de Tsallis y distancia euclidiana variando solamente en el valor del índice de no extensividad q.

Cuando se evalúan datos reales (datos clínicos de sujetos sanos y con TEC) la metodología mostró mejores resultados, demostrando con mayor certeza que los datos de pacientes con alguna patología que deteriore la respuesta autorregulatoria, son menos entrópicos y complejos que aquellos sujetos en estado normal. Al igual que en el caso anterior, la metodología presentó mejores resultados al evaluar VFSC-PAM que cuando se evalúa la VFSC.

FINANCIAMIENTO

No monetario

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo; por impulsar el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS CONSULTADAS

1. R. Dringen, J. M. Gutterer, and J. Hirrlinger, "Glutathione metabolism in brain," *The FEBS Journal*, vol. 267, no. 16, pp. 4912–4916, 2000.
2. B. Carey, P. Eames, M. Blake, R. Panerai, J. Potter *et al.*, "La autorregulación cerebral dinámica no se afecta por el envejecimiento," *Hipertensión y Riesgo Vascular*, vol. 18, no. 6, p. 297, 2001.
3. R. Lopez-Ruiz, H. L. Mancini, and X. Calbet, "A statistical measure of complexity," *Physics Letters A*, vol. 209, no. 5-6, pp. 321–326, 1995.
4. L. Liu, J. Zhou, X. An, Y. Zhang, and L. Yang, "Using fuzzy theory and information entropy for water quality assessment in three gorges region, china," *Expert Systems with Applications*, vol. 37, no. 3, pp. 2517–2521, 2010.
5. Fig. 3. Diagrama de ROC usando diferentes valores de inmersión M .
6. G.-C. Chen and C.-F. Juang, "Object detection using color entropies and a fuzzy classifier," *IEEE Computational Intelligence Magazine*, vol. 8, no. 1, pp. 33–45, 2013.
7. U. Lucia, "Entropy generation and cell growth with comments for a thermodynamic anticancer approach," *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, vol. 406, pp. 107–118, 2014.
8. U. Lucia "Molecular refrigerators: a new approach in anti-cancer therapy," *OA Med. Hypothesis*, vol. 1, no. 1, pp. 9–21, 2013.
9. C. B. Jin, "Entropies for detection of epilepsy in eeg," 2010.
10. R. Hornero, M. Aboy, and D. Abasolo, "Analysis of intracranial pressure during acute intracranial hypertension using lempel–ziv complexity: further evidence," *Medical & biological engineering & computing*, vol. 45, no. 6, pp. 617–620, 2007.

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

11. Katsogridakis, G. Bush, L. Fan, A. A. Birch, D. M. Simpson, R. Allen, J. F. Potter, and R. B. Panerai, "Detection of impaired cerebral autoregulation improves by increasing arterial blood pressure variability," *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, vol. 33, no. 4, pp. 519–523, 2013.
12. R. Panerai, S. Deverson, P. Mahony, P. Hayes, and D. Evans, "Effect of co2 on dynamic cerebral autoregulation measurement," *Physiological measurement*, vol. 20, no. 3, p. 265, 1999.
13. C. Bandt, "Ordinal time series analysis," *Ecological modelling*, vol. 182, no. 3, pp. 229–238, 2005.
14. C. Bandt and B. Pompe, "Permutation entropy: a natural complexity measure for time series," *Physical review letters*, vol. 88, no. 17, p. 174102, 2002.
15. O. A. Rosso, M. T. Martín, H. A. Larrondo, A. M. Kowalski, and A. Plastino, "Generalized statistical complexity: a new tool for dynamical systems," *Concepts and recent advances in generalized information measures and statistics. Bentham e-books, Rio de Janeiro*, pp. 169–215, 2013.
16. Zamora, F. "Medida de información de fisher y distribución causal de probabilidad de bandt y pompe: aplicaciones al análisis de sistemas dinámicos caóticos," Ph.D. dissertation, Ph. D. dissertation, Dept. Physics, Universidad de La Plata, La Plata, 2013.
17. Flores, S. Maldonado, and R. Weber, "selección de atributos y support vector machines adaptado al problema de fuga de clientes," *Revista Ingeniería de Sistemas Volumen XXIX*, 2015.
18. E. J. C. Suarez, "Tutorial sobre m aquinas de vectores soporte (svm)," *Tutorial sobre Maquinas de Vectores Soporte (SVM)*, 2014.
19. R. Aaslid, K.-F. Lindegaard, W. Sorteberg, and H. Nornes, "Cerebral autoregulation dynamics in humans." *Stroke*, vol. 20, no. 1, pp. 45–52, 1989.
20. Mitsis, R. Zhang, B. Levine, and V. Marmarelis, "Modeling of nonlinear physiological systems with fast and slow dynamics. ii. application to cerebral autoregulation," *Annals of biomedical engineering*, vol. 30, no. 4, pp. 555–565, 2002.

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco

21. B. Thilakvathi, K. Bhanu, M. Malaippan *et al.*, "Eeg signal complexity analysis for schizophrenia during rest and mental activity," *Biomedical Research*, vol. 28, no. 1, 2017.
22. D. Mateos, R. G. Erra, R. Wennberg, and J. Velazquez, "Measures of entropy and complexity in altered states of consciousness," *arXiv preprint arXiv:1701.07061*, 2017.
23. Tiecks, F. P., Lam, A. M., Aaslid, R., & Newell, D. W. (1995). Comparison of static and Dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*, 26(6), 1014–1019.
24. Panerai, R. B., Haunton, V. J., Hanby, M., Salinet, A., & Robinson, T. G. (2016). Statistical criterion for estimation of the cerebral autoregulation index (ARI) at rest. *Physiological measurement*, 37(5), 661.
25. Panerai, R., Kerins, V., Fan, L., Yeoman, P., Hope, T., & Evans, D. (2004). Association between dynamic cerebral autoregulation and mortality in severe head injury. *British journal of neurosurgery*, 18(5), 471–479.
26. Dubois, D., & Prade, H. (1985). A note on measures of specificity for fuzzy sets. *International Journal of General System*, 10(4), 279–283.
27. Bosyk, G., Portesi, M., & Plastino, A. (2012). Collision entropy and optimal uncertainty. *Physical Review A*, 85(1), 012108.
28. Bejan, A. (1996). Entropy generation in heat transfer. *Entropy Generation Minimization*, J. Wiley, Boca Raton, FL: CRC Press, (pp. 71–104).
29. Martin, M., Plastino, A., & Rosso, O. (2003). Statistical complexity and disequilibrium. *Physics Letters A*, 311(2), 126–132.
30. Bello, F.-A. (2017). Modelamiento del sistema de autorregulación cerebral mediante componentes resistivas y capacitivas. Ph.D. thesis, Universidad de Santiago de Chile.

CIENCIAMATRIA
Revista Interdisciplinaria de Humanidades, Educación, Ciencia y Tecnología
Año VI. Vol. VI. N°1. Edición Especial. 2020
Hecho el depósito de ley: pp201602FA4721
ISSN-L: 2542-3029; ISSN: 2610-802X

Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Santa Ana de Coro. Venezuela

Roberth Alcivar-Cevallos; Wilson Alexander Ávila-Briones; Max Chacón-Pacheco