



DINÁMICA DE FOTORECEPCIÓN DE RETINA ANIMAL

**Trabajo de Título para optar al título profesional de
Ingeniero Civil Matemático**

BÁRBARA ALEJANDRA OLAVE ACOSTA

Profesor Guía

Prof. Rolando Rebolledo

Profesores Co-Guías

Prof. Adrián Palacios

Prof. Nicolás Rivera

Miembros de la comisión:

Rolando Rebolledo, Adrián Palacios, Nicolás Rivera

INSTITUTO DE INGENIERÍA MATEMÁTICA
VALPARAÍSO, FECHA.

Resumen

La presente tesis aborda la modelación estocástica de la dinámica del potencial de acción generado por las células ganglionares de la retina de ratones, en respuesta a estímulos visuales específicos. El objetivo principal fue caracterizar la respuesta fotoreceptora, evaluar la validez de distintos modelos estocásticos y comparar los patrones de activación observados con las simulaciones propuestas.

La investigación se inició con la hipótesis de que la fotorecepción podría ser descrita mediante un proceso sin memoria. Los resultados de las pruebas estadísticas de bondad de ajuste rechazaron consistentemente esta hipótesis, revelando que la dinámica retiniana posee propiedades de memoria intrínsecas.

Ante este hallazgo, se evaluó una segunda hipótesis que planteaba la posibilidad de aproximar el sistema a un proceso sin memoria mediante la censura selectiva del 5 % de los valores extremos en los tiempos. A pesar de la mejora visual en los histogramas, las pruebas estadísticas replicadas también refutaron esta hipótesis, confirmando la persistencia de la memoria en el sistema aun con la eliminación de datos atípicos.

El rechazo de las hipótesis sin memoria condujo al desarrollo y evaluación de un prototipo de modelo con memoria, basado en un modelo tipo Langevin con memoria basado en el efecto fotoeléctrico sobre la retina. La simulación y el análisis de los resultados mostraron que el modelo logró reproducir la tendencia general de la actividad neuronal en diversas células y bajo diferentes ángulos de estimulación.

El análisis de varianzas y desviaciones estándar confirmó la robustez del modelo en la mayoría de los ángulos, aunque se observaron desviaciones en células de alta actividad, lo que sugiere posibles límites en la precisión temporal bajo dinámicas muy densas.

Esta tesis aporta metodológicamente en modelado estocástico con memoria, desarrolla herramientas computacionales en Python, y sugiere aplicaciones prácticas para prótesis visuales, aunque reconoce limitaciones en generalización y precisión fina.

Agradecimientos

Finalizar esta tesis ha sido un proceso largo, desafiante y profundamente enriquecedor, y no habría sido posible sin el apoyo de muchas personas a lo largo del camino.

En primer lugar, quiero agradecer sinceramente a mis profesores guías, Rolando Rebolledo y Adrián Palacios y Nicolás Rivera, por su orientación, paciencia y por fomentar en mí una mirada crítica y rigurosa hacia la biología y matemática. Sus comentarios, preguntas y sugerencias no solo enriquecieron este trabajo, sino que también transformaron mi forma de pensar como investigadora.

A las académicas y académicos del Instituto de Ingeniería Civil Matemática de Facultad de Ingeniería y académicos de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valparaíso, por el apoyo y confianza que depositaron en mí al darme facilidades para la elaboración de la presente investigación.

A mi familia, gracias por su amor incondicional, su apoyo constante y por sostenerme incluso en los momentos de mayor incertidumbre. En especial a mis padres, Alejandro Olave y Jenny Acosta, por estar siempre presente con palabras de aliento y por recordarme que todo esfuerzo tiene sentido.

A mis hermanas y pareja, quienes con su pregunta ¿cómo va la tesis?, siempre me dieron el impulso y me comprometieron a seguir adelante hasta alcanzar la meta.

Finalmente, agradezco a mí misma. Por no rendirme, por seguir preguntando, y por aprender que la ciencia y matemáticas, como la vida, es también un camino de errores, ajustes y especialmente redirecciones. Esta tesis es el resultado de muchas madrugadas, de dudas, y también de la alegría que produce entender un poco más cómo funciona el mundo.

A todas las personas que hicieron parte de este proceso, muchas gracias.

Índice general

Resumen	2
Algunas Palabras	3
1. Introducción	6
1.1. Motivación del estudio	6
1.2. Hipótesis y Objetivos	7
1.2.1. Hipótesis	7
1.2.2. Objetivo general	7
1.2.3. Objetivos específicos	8
2. Marco teórico	9
2.1. Actividad eléctrica en la retina	9
2.2. Registro de señales con matrices de electrodos	10
2.2.1. Observables	10
2.2.2. Preparación de muestras	10
2.2.3. Instrumentos utilizados	11
2.2.4. Tipos de luz y estímulos aplicados	11
2.3. Procesos estocásticos aplicados a neurociencia	12
2.3.1. Procesos de Markov	13
2.4. Tests de bondad de ajuste	17
2.4.1. Kolmogorov-Smirnov (K-S)	17
2.4.2. Anderson-Darling (A-D)	17
2.5. Estudios previos relacionados	17
3. Materiales y métodos	19
3.1. Descripción de los datos	19
3.1.1. Matriz de electrodos	19

3.1.2. Organización por ángulo de estimulación	20
3.2. Herramientas computacionales	21
3.2.1. Entorno de desarrollo	21
3.2.2. Tratamiento de archivos HDF5 y Excel	21
4. Resultados	23
4.1. Evaluación de H1 – Sistema sin memoria	23
4.1.1. Análisis de distribución de tiempos inter-evento	23
4.1.2. Pruebas estadísticas de bondad de ajuste	26
4.2. Evaluación de H2 – Procesos puntuales censurados	28
4.2.1. Construcción de subconjuntos censurados	28
4.2.2. Pruebas estadísticas de bondad de ajuste	31
4.3. Evaluación de H3 – Modelo con memoria vía kernel convolucional:	32
4.3.1. Propuesta de modelo no Markoviano	32
4.3.2. Implementación computacional	33
4.3.3. Análisis de resultados	33
5. Conclusión	66
5.1. Principales Hallazgos	66
5.2. Aportes y limitaciones	68
5.3. Proyecciones futuras	69
Apéndice A	70

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación del estudio

La modelación matemática de sistemas biológicos es una herramienta conveniente para el análisis y comprensión de fenómenos observados en la experimentación. En particular, el estudio de procesos neuronales mediante técnicas de probabilidad permite identificar patrones de activación, encontrar regularidades y validar hipótesis sobre la respuesta del sistema frente a estímulos controlados.

En esta tesis se abordó el análisis estadístico de registros neuronales provenientes de experimentos realizados con retinas aisladas de ratones, los cuales fueron expuestos a estímulos visuales definidos bajo condiciones estandarizadas. El conjunto de datos utilizado fue previamente filtrado y clasificado por el equipo experimental, y corresponde a la actividad eléctrica registrada en una matriz de multielectrodos regular de tamaño 16×16 .

La investigación se centró en el análisis de los tiempos entre eventos de activación neuronal, con el fin de evaluar si dichos tiempos pueden ser modelados mediante una distribución exponencial, como dice el modelo de Markov.

A partir de esta validación, se buscó establecer las condiciones bajo las cuales la actividad neuronal puede representarse como un proceso sin memoria, lo que justifica el uso de herramientas basadas en procesos de Markov de saltos.

La motivación para esta tesis surge de la importancia de la retina no solo para comprender la biología visual, sino también por sus profundas implicaciones en la medicina. Este trabajo busca:

- Entender la estimación de la retina: Los resultados de este estudio podrían tener un impacto significativo en el desarrollo de mejores estrategias de estimación eléctrica para prótesis retinianas.
- Desarrollar modelos matemáticos robustos: Un objetivo central es modelar la dinámica de fotorecepción utilizando procesos estocásticos, específicamente Procesos Markovianos de Saltos (PMS). Esta aproximación permite caracterizar cómo las diferentes zonas de la retina responden a los estímulos y validar la hipótesis de que las transiciones entre estados de activación dependen únicamente del estado actual (sistema sin memoria).

En resumen, esta tesis es un esfuerzo multidisciplinario que combina la experimentación biológica con el análisis matemático y computacional para avanzar en la comprensión de la visión, con el potencial de impactar en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades oculares.

1.2. Hipótesis y Objetivos

1.2.1. Hipótesis

Para modelar el fenómeno de fotorecepción, se propone un esquema secuencial de hipótesis, donde cada nivel será evaluado. En caso de que una hipótesis sea rechazada según los datos, se procederá a la siguiente, avanzando hacia modelos de mayor complejidad. El marco teórico se estructura de la siguiente manera:

H1 Sistema sin memoria:

Se plantea que la dinámica de la fotorecepción puede describirse mediante un PMS, asumiendo que el sistema no posee memoria. Bajo esta hipótesis, las transiciones entre estados de activación en la retina, inducidas por estímulos lumínicos, dependen únicamente del estado actual del sistema. En consecuencia, los tiempos entre eventos en las zonas activas de la retina deberían seguir una distribución exponencial.

H2 Procesos puntuales censurados:

En caso de que H1 sea rechazada, se considerará la posibilidad de que ciertas porciones del sistema puedan aproximarse a procesos sin memoria mediante una censura selectiva de eventos. Esta hipótesis evalúa si, eliminando ciertos datos observados, es posible inducir una dinámica efectiva que conserve las propiedades macroscópicas clave del sistema, pero que se comporte localmente como un proceso sin memoria.

H3 Modelo tipo Langevin con memoria basado en el efecto fotoeléctrico sobre la retina:

Finalmente, si las hipótesis anteriores no resultan válidas, se adoptará un modelo explícitamente con memoria. Este considerará una dinámica adaptativa de la variable interna $\theta^i(t)$, modificada mediante la convolución con un kernel $\phi(t)$, es decir, $\phi(t) * \theta^i(t)$. En particular, se utilizará un núcleo del tipo exponencial de la forma

$$\phi(t) = \frac{1}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) \quad (1.1)$$

con $\alpha > 0$, que permite modelar una decaída gradual de la influencia de estados pasados. Las regiones de rechazo para esta hipótesis serán definidas en función de umbrales experimentales de activación neuronal.

A nivel macroscópico, este enfoque permite abstraer el impacto individual de los fotones, enfocándose en zonas de la retina que superan umbrales de activación. De este modo, se facilita el análisis de la dinámica colectiva de las respuestas neuronales frente a estímulos lumínicos. Cada hipótesis será evaluada mediante pruebas estadísticas de bondad de ajuste y comparación directa con datos empíricos, con el fin de garantizar su coherencia y validez en el marco del modelo propuesto.

1.2.2. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo es realizar un análisis inferencial y simulación de procesos que permitan entender la dinámica del potencial de acción generado por las células ganglionares de la retina en ratones, estudiando su respuesta a estímulos visuales específicos y comparando los patrones observados.

1.2.3. Objetivos específicos

1. Proponer un modelo para las respuestas lentas, como un modelo Markoviano de salto sobre el grafo de la matriz.
2. Estimación de los parámetros del proceso Markoviano de saltos a partir de los resultados experimentales.
3. Implementar algoritmos de visualización de resultados experimentales.
4. Implementar tests de hipótesis secuenciales para la verificación del modelo estocástico propuesto.
5. Implementar algoritmos de visualización relacionados con los tests de hipótesis.
6. Propuesta de prototipo de modelo con memoria y algoritmo de simulación.
7. Comparación de resultados obtenidos con resultados experimentales.

Capítulo 2

Marco teórico

Este capítulo establece las bases conceptuales para la investigación, describiendo la actividad eléctrica en la retina y los métodos de registro de señales con matrices de electrodos. Se profundiza en los procesos estocásticos aplicados a la neurociencia, especialmente los procesos de Markov, y se presentan los tests de bondad de ajuste como Kolmogorov-Smirnov y Anderson-Darling, junto con una revisión del estado del arte, donde se recopilarán algunas investigaciones o trabajos relacionados con el tema.

2.1. Actividad eléctrica en la retina

El sistema visual es un mecanismo extraordinariamente complejo que permite interactuar con el entorno. Dentro de este sistema, la retina es un tejido fotosensible crucial ubicado en la parte posterior del ojo, que se encarga de transformar la energía lumínica de los fotones en señales eléctricas biológicas.

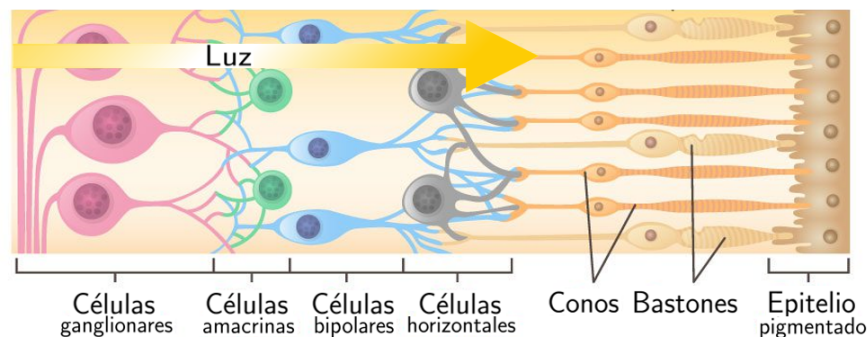


Figura 2.1: Estructura de la retina

Este proceso de fototransducción comienza en los fotorreceptores (bastones y conos), que contienen pigmentos visuales. La señal se amplifica significativamente, ya que una única fotoisomerización puede activar miles de canales, explicando la alta sensibilidad del ojo a pocos fotones. La información de los 140 millones de fotorreceptores se condensa a aproximadamente 1.5 millones de fibras en el nervio óptico, lo que implica una codificación neuronal compleja.

Posteriormente, esta información se procesa a través de capas neuronales en la retina, donde las células bipolares segregan las señales en vías ON y OFF (que se activan o inhiben con la luz, respectivamente), un mecanismo esencial para la discriminación de contrastes y la percepción de objetos y sus límites.

Finalmente, las células ganglionares (CGRs) generan los potenciales de acción que se transmiten al cerebro, y estas son las neuronas que se pueden registrar directamente en el laboratorio.

En esta investigación, se utilizaron retinas aisladas de ratones y se ubicaron en matrices de multielectrodos (MEA). Esta técnica permite registrar la actividad eléctrica poblacional de las CGRs en respuesta a diversos estímulos lumínicos controlados, como flashes (chirp), patrones aleatorios (ruido blanco), barras en movimiento o imágenes naturales.

2.2. Registro de señales con matrices de electrodos

En este proyecto se estudió principalmente las reacciones de las células ganglionares, ya que están son la última etapa del procesamiento visual antes de que los impulsos viajen al cerebro. Cada experimento utilizó un trozo de retina de un sólo ratón, y se realizaron 10 repeticiones por cada estímulo. Aproximadamente tiene una duración de entre 1 hora y 1 hora y 30 minutos.

La muestra de estos animales se clasificó según dos variables principales; genotipo y edad.

Genotipos:

- Ratones "normales" (wild-type): Estos ratones no poseen modificaciones genéticas específicas.
- Ratones transgénicos: Estos ratones han sido modificados genéticamente para expresar ciertas características, como la mutación de Alzheimer.

Edades:

- Jóvenes: Ratones de 3 meses de edad.
- Adultos: Ratones de 6 meses de edad.

2.2.1. Observables

Los observables del experimento son principalmente las respuestas eléctricas de las CGRs de la retina, que se registran mediante una matriz de electrodos. Estas respuestas se pueden dividir en dos tipos:

- Respuestas rápidas (spikes): Representan el potencial de acción de las CGRs que están en contacto directo con la matriz.
- Respuestas lentas: Reflejan la actividad de otras poblaciones de células de la retina (fotoreceptores, células bipolares, etc.) que están por encima de las ganglionares.

2.2.2. Preparación de muestras

Para llevar a cabo este experimento, se mantuvo al espécimen en completa oscuridad por toda la noche, para que todos los pigmentos estén activos y obtener buenas muestras.

1. Anestesia y enucleación: Pasado el tiempo se anestesia al animal para hacer la eutanasia y una enucleación, cortando el nervio óptico para extraer el ojo del animal.

2. Hemisección ocular: Se realiza una hemisección ocular el la cual se extraen la córnea, el cristalino y el humor vitreo. Aquí el ojo queda en una condición conocida como “ojo en copa”).
3. Preparación de la retina: La parte posterior del ojo (retina) se deja reposar durante 15 minutos a temperatura ambiente en el medio Ames.
4. Extirpación del epitelio pigmentado: Utilizando una espátula, se retira cuidadosamente el epitelio pigmentado del ojo, lo que permitirá una mejor visualización y acceso a la retina.
5. Colocación en la matriz de electrodos: Se coloca la retina con el lado de las CGRs hacia abajo sobre la matriz de electrodos.
6. Exposición a estímulos visuales: La retina se expone a dos tipos de luces.

2.2.3. Instrumentos utilizados

Para registrar la actividad eléctrica de las CGRs se utilizó una matriz de electrodos. Este instrumento es una cuadrícula 16×16 que logra abarcar la mayor parte del fragmento de retina animal que se expone a señales de luz y los electrodos registran las diferencias de potencial generadas por la actividad neuronal, es decir, los spikes.

Además, para generar los estímulos se utilizó:

- Proyector: para presentar la mayoría de los estímulos visuales a la retina, incluyendo el ruido blanco, las barras y la imagen natural.
- LED (diodo emisor de luz): Se usa para presentar el estímulo chirp, ya que permite un control más preciso de la intensidad y la frecuencia de la luz.

Por otro, lado para controlar la intensidad de la luz y no dañar la retina se utilizaron filtros de densidad óptica y un fotodiodo para medir esta intensidad. Esto permitió asegurar que las condiciones de iluminación sean constantes a lo largo del experimento.

2.2.4. Tipos de luz y estímulos aplicados

Los estímulos utilizados en el experimento se presentaron mediante un proyector o un LED y se dividen en:

- Estímulos de control:
 - Ruido blanco: Se utilizó para verificar si la retina está viva y para calcular los campos receptivos de las CGRs.
 - Escotópica: Consistió en la oscuridad total para evaluar la respuesta de la retina a la ausencia de luz.
 - Fotópica: Presentó un frame blanco continuo para observar la respuesta de la retina a la luz constante.

- Estímulos específicos:
 - Chirp: Estímulo con cambios graduales en la frecuencia e intensidad de la luz. Permite analizar la respuesta de las CGRs al ajuste de frecuencia y amplitud.
 - Barras: Una barra que se mueve en 8 diferentes direcciones por la pantalla. Se usa para estudiar la selectividad al movimiento de las CGRs.
 - Imagen natural: Una película que simula lo que un roedor vería en la naturaleza. Buscó analizar la respuesta a un estímulo visual más complejo.
 - Pelotita: Se mueve de forma errática sobre la matriz para estimular diferentes zonas de la retina.

El experimento se ha ido desarrollando a lo largo del tiempo, incorporando nuevos estímulos y métodos de análisis. El objetivo para los experimentalistas es comprender mejor el funcionamiento de la retina y las diferencias en la respuesta visual entre distintos genotipos y edades de ratones.

2.3. Procesos estocásticos aplicados a neurociencia

Un proceso estocástico es una colección de variables aleatorias ordenadas por el tiempo, utilizadas para modelar la evolución de un sistema cuya dinámica incorpora incertidumbre. Estos procesos son fundamentales para describir fenómenos naturales donde el comportamiento futuro depende de ciertas probabilidades ligadas a su historia pasada. Formalmente:

Definición 2.3.1 Sea $\mathbb{N} := \{1, 2, 3, \dots\}$, (E, \mathcal{E}) un espacio medible y T un conjunto. Un espacio de probabilidad es $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ donde

- Ω es un espacio muestral (universo).
- \mathcal{F} es una σ -álgebra.
- $\mathbb{P} : \mathcal{F} \rightarrow [0, 1]$ es una función de probabilidad.

Un proceso estocástico con espacio base $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$, con espacio de estados (E, \mathcal{E}) y con parámetro de tiempo T , es una familia $\{X_t : t \in T\}$ de variables aleatorias (v.a.) donde $X_t : \Omega \rightarrow E$.

Generalmente, E es un espacio métrico, y $T \subset \mathbb{R}, \mathbb{R}^+, \mathbb{R}^n$. En el caso de que $T \subset \mathbb{R}^n$, se dice que es un campo aleatorio, si $T = \mathbb{R}$ o un intervalo de \mathbb{R} , se dice que es un proceso estocástico a tiempo continuo y si $T \subset \mathbb{R}$ a lo más numerable entonces se dice que es un proceso estocástico a tiempo discreto, en este caso se trabajará a tiempo discreto.

Definición 2.3.2 Un proceso aleatorio es una secuencia (sucesión ordenada, finita o infinita) de variables aleatorias $X_n : \Omega \rightarrow I$ ($\forall n \in \mathbb{N}$) donde I es el espacio de estados. Un espacio en I se denota i . (Secuencia de eventos que evolucionan en el tiempo de manera aleatoria)

Definición 2.3.3 Sea $(\Omega, \mathcal{F}, \mathbb{P})$ un espacio medible, T un conjunto ordenado. Una filtración en (Ω, \mathcal{F}) es una familia $\{\mathcal{F}_t\}_{t \in T}$ tal que $\mathcal{F}_s \subset \mathcal{F}_t$ es sub- σ -álgebra, $s, t \in T$ tal que $s < t$, entonces $\mathcal{F}_s \subset \mathcal{F}_t$.

2.3.1. Procesos de Markov

La existencia de las Cadenas o Procesos de Markov es crucial en la construcción de Procesos Markovianos de Salto. Por ello, se incluyó en esta sección una introducción a las cadenas de Markov, definiciones y algunos ejemplos.

Definición 2.3.4 $(X_n)_{n \geq 0}$ ó $(X_n)_{0 \leq n \leq N}$ para algún $N \geq 1$ es una cadena de Markov con distribución inicial λ si:

- $\mathbb{P}(X_0 = i_0) = \lambda_{i_0}$ (X_0 tiene distribución λ).
- $\mathbb{P}(X_{n+1} = i_{n+1} | X_0 = i_0, \dots, X_n = i_n) = P_{i_n i_{n+1}}$

donde $P_{i_n i_{n+1}} \in [0, 1] \forall n \in \mathbb{N}$ (es decir, considerando a que $X_n = i_n, X_{n+1}$ tiene distribución $(P_{ij}) : i, j \in I$ y es independiente de X_0, X_1, \dots, X_{n-1})

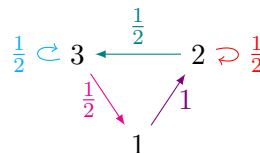
Definición 2.3.5 $X(n)$ es de Markov(λ, P) donde $P = (P_{i,j}; i, j \in I)$ se llama matriz de transición.

Una matriz M es estocástica si cada fila es una distribución ($\sum_{j \in I} m_{ij} = 1$).

Ejemplo 2.3.6 Una matriz de transición P está dada por

$$P = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & 0 & \frac{1}{2} \end{pmatrix} \quad (2.1)$$

Otra forma de representar esto es con un grafo de transición



Teorema 2.3.7 Un proceso estocástico en tiempo discreto X_n es Markov(λ, P) sí y solo sí para cada $i_0, \dots, i_n \in I$:

$$\mathbb{P}(X_0 = i_0, \dots, X_n = i_n) = \lambda_{i_0} P_{i_0 i_1} \cdot P_{i_1 i_2} \cdots P_{i_{n-1} i_n} \quad (2.2)$$

Ejemplo 2.3.8 Dada la matriz P del Ejemplo 2.3.6, para $N = 5$, $\lambda = (1/3, 1/3, 1/3)$ entonces

$$\mathbb{P}(X_0 = 1, X_1 = 2, X_2 = 2, X_3 = 3, X_4 = 3, X_5 = 1) = 1/3 \cdot 1 \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{2} \quad (2.3)$$

Observación 2.3.9

- Las cadenas de Markov son procesos aleatorios particulares que "NO TIENEN MEMORIA".

- Es por esa característica que las matrices de transición P son una herramienta muy útil. En general, un proceso estocástico puede tener memoria finita o infinita.
- En el caso de tener una memoria finita, uno puede reescribir el proceso de tal forma de no tener memoria.

Definición 2.3.10 Sea $(X_n)_{n \geq 0}$ una cadena de Markov con matriz de transición P . Se dice que un estado $i \in I$ es recurrente si

$$\mathbb{P}_i(X_n = i \text{ infinitas veces en } n) = 1 \quad (2.4)$$

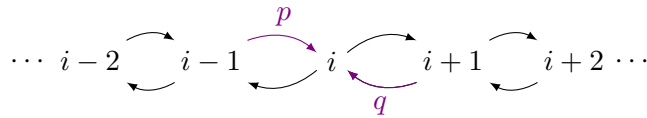
Se dice que $i \in I$ es transitorio si

$$\mathbb{P}_i(X_n = i \text{ infinitas veces en } n) = 0 \quad (2.5)$$

Definición 2.3.11

Así, un estado recurrente es uno al cual siempre regresa en una trayectoria de la cadena. mientras que un estado transitorio es uno que se deja de *visitar*, eventualmente para siempre.

Ejemplo 2.3.12 Para una caminata aleatoria simple sobre \mathbb{Z} , se tiene un grafo de transición dado por:



donde $0 < p = 1 - q < 1$.

Sin pérdida de generalidad (por invarianza de transición, p, q no dependen de $i \in \mathbb{Z}$) por lo cual se puede iniciar la cadena en el estado cero.

Está claro que no se puede volver a 0, luego de un número impar de pasos, por lo cual $P_{00}^{(2n+1)} = 0 \forall n \geq 0$,

Ahora, toda secuencia de pasos de longitud $2n$ desde 0 hasta 0 ocurre con probabilidad $p^n q^n$ (habiendo n pasos para la derecha y n pasos para la izquierda, independientemente del orden) y el número de tales secuencias (distinguiendo el orden de los pasos) en el número de formas distintas de elegir n pasos entre $2n$. Así

$$P_{00}^{(2n)} = \binom{2n}{n} p^n q^n = \frac{(2n)!}{(n!)^2} p^n q^n \quad (2.6)$$

La (famosa) fórmula de Stirling da una buena aproximación de $n!$ para n grande.

$$n! \sim \sqrt{2\pi n} \left(\frac{n}{e}\right)^n$$

donde $a_n \sim b_n$ si $\frac{a_n}{b_n} \xrightarrow{n \rightarrow \infty} 1$.

Así, para las probabilidades de transición a $2n$ pasos se tiene cuando $n \rightarrow \infty$:

$$P_{00}^{(2n)} \sim \frac{\sqrt{4\pi n} \left(\frac{2n}{e}\right)^{2n}}{\sqrt{2\pi n} \left(\frac{n}{e}\right)^{2n}} = \frac{4^n}{\sqrt{\pi n}} p^n q^n = \frac{(4pq)^n}{\sqrt{\pi n}} \quad (2.7)$$

- En el caso simétrico $p = q = 1/2 \Rightarrow 4pq = 1$, se tiene que para algún $N \geq 1$ y para todo $n \geq N$, sea C una constante:

$$P_{00}^{(2n)} \geq \frac{C}{\sqrt{n}} \Rightarrow \sum_{n=N}^{\infty} P_{00}^{(2n)} \geq C \sum_{n=N}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{n}} \geq C \sum_{n=N}^{\infty} \frac{1}{n} = \infty \quad (2.8)$$

$\Rightarrow (X_n)_{n \geq 0}$ es recurrente.

- Si $p \neq q$, entonces $4pq := r < 1$ y con argumentos similares se obtiene, para algún $N \geq 1$

$$\sum_{n=N}^{\infty} P_{00}^{(2n)} \leq C \sum_{n=N}^{\infty} r^{2n} = C \frac{r^{2N}}{1-r^2} \leq \infty \quad (2.9)$$

$\Rightarrow (X_n)_{n \geq 0}$ es transitoria.

Procesos de Markov por saltos

Definición 2.3.13 Un proceso Markoviano de saltos (PMS) con valores en un espacio medible (E, \mathcal{E}) , donde E es un espacio topológico localmente compacto numerable y $\mathcal{E} = \mathcal{B}(E)$ es una sucesión $(\xi_n, T_n)_{n \in \mathbb{N}}$ de variables aleatorias donde $\xi_n : \Omega \rightarrow E$ ($\forall n \in \mathbb{N}$), $T_n : \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+$ y satisface:

1. $(\xi_n)_n$ es una cadena de Markov homogénea de probabilidad de transición Q , con respecto a la filtración o historia $(\mathcal{F}_n)_{n \in \mathbb{N}}$ donde $\mathcal{F}_n = \sigma(\xi_k; k \leq n)$ ($\forall n \in \mathbb{N}$)

$$\begin{cases} \mathbb{P}(\xi_0 = x) = q(x) \\ \mathcal{P}(\xi_{n+1} = y | \xi_n = x) = Q(x, y) \end{cases} \quad (2.10)$$

La distribución inicial q es probabilidad sobre (E, \mathcal{E}) , ($x \in E$).

2. Definiendo $\tau_n = T_{n+1} - T_n$, se cumple que la sucesión $(\tau_n)_n$ es independiente a la sucesión $(\tau_w)_n$ y se tiene $\mathbb{P}(\tau_n \in dt | (\xi_n)_m) = e^{-\lambda(\xi_n)dt}$

$$\mathbb{P}(\tau_n \in [a, b] | (\xi_n)_n) = \frac{1}{\lambda(\tau_n)} \int_a^b e^{-\lambda(\tau_n)t} dt \quad (2.11)$$

Definición 2.3.14 Un proceso en tiempo continuo asociado al PMS $(\xi_n, T_n)_n$. Sea $\mathbf{T} \notin E$.

$$X_t(\omega) = \begin{cases} \xi_n(\omega) & \text{si } T_n(\omega) \leq t \leq T_{n+1}(\omega) \\ \mathbf{T} & \text{si } t > \lim_n \uparrow T_n(\omega) =: T_\infty(\omega) \end{cases} \quad (2.12)$$

El proceso no explota si $T_\infty = \infty$ casi seguramente.

Definición 2.3.15 El proceso $(X_t)_{t \geq 0}$ está adaptado a la filtración definida por:

$$\begin{aligned} \aleph &= \sum_{m \in \mathbb{N}} \mathcal{F}_m \cap \{T_n \leq t \leq T_{n+1}\} \\ A \in \aleph_t &\Leftrightarrow A = \bigcup_n B_n \cap \{T_n \leq t \leq T_{n+1}\} \end{aligned} \quad (2.13)$$

En este trabajo, el proceso de Markov por saltos se considera una sucesión $(\xi_n, \tau_n)_{n \in \mathbb{N}}$ de variables aleatorias que satisfacen las siguientes propiedades:

1. Estados discretos (ξ_n) :

- $\xi : \Omega \rightarrow E$ describe el estado del proceso en el n -ésimo salto, donde E representa las zonas activas de la retina que reaccionan al estímulo.
- ξ_n es una cadena de Markov con probabilidad inicial q :

$$\mathbb{P}(\xi_0 \in A) = q(A) \quad (2.14)$$

y transición definida por Q :

$$\mathbb{P}(\xi_{n+1} = y | \xi_n = x) = Q(x, y), \quad \forall n \in \mathbb{N} \quad (2.15)$$

2. Tiempos entre eventos (τ_n) :

- $\tau_n : \Omega \rightarrow \mathbb{R}_+$ son las duraciones entre saltos consecutivos. Se definen como variables aleatorias condicionalmente independientes dada la sucesión $(\xi_n)_n$ y distribuidas exponencialmente, con parámetro λ .

El valor del parámetro λ se estima empíricamente como el inverso del promedio de los tiempos entre eventos observados (inter-eventos), es decir:

$$\lambda = \frac{1}{\bar{\tau}} = \left(\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \tau_k \right)^{-1} \quad (2.16)$$

donde n es la cantidad total de intervalos observados. Esto implica que:

$$\mathbb{P}(\tau_n \in A | (\xi_k)_k) = \frac{1}{\lambda} \int_A e^{-\lambda t} dt \quad (2.17)$$

En este caso, se asume de forma simple que λ no depende de ξ_n y que $(\tau_n)_n$ es una sucesión de variables independientes lo que equivale a decir que el proceso $(N_t)_{t \geq 0}$ que cuenta el número de iteraciones es un proceso de Poisson de parámetro λ .

- Los tiempos acumulados $T_n = \sum_{k=0}^n \tau_k$ satisfacen:

$$T_{n+1} - T_n = \tau_{n+1} \quad (2.18)$$

3. Proceso (X_t) con tiempo continuo:

El proceso $X_t(\omega)$ se define como:

$$X_t(\omega) = \begin{cases} \xi_n(\omega) & \text{si } T_n \leq t \leq T_{n+1} \\ +\infty & \text{si } T_\infty \leq t \end{cases} \quad (2.19)$$

donde $T_\infty = \lim_{n \rightarrow \infty} T_n$. El proceso se considera explosivo si $T_\infty < \infty$ con probabilidad casi segura.

En este caso, por la suposición hecha sobre λ , el proceso no es explosivo. Es decir, se supone que el número de transiciones, entre los nodos del grafo sigue un proceso de Poisson $(N_t)_{t \geq 0}$ que se escribe

$$N_t = \sum_{n=0}^{\infty} n \mathbf{1}_{T_n \leq t < T_{n+1}} \quad (2.20)$$

Y $\mathbb{P}(N_t = n) = \frac{(\lambda t)^n}{n!} e^{-\lambda t}$. La cadena de Markov $(\xi_n)_n$ toma valores en el grafo de electrodos.

2.4. Tests de bondad de ajuste

2.4.1. Kolmogorov-Smirnov (K-S)

El test de Kolmogorov-Smirnov compara la función de distribución empírica de los datos con la función de distribución acumulada teórica específica, en este caso, la exponencial. El estadístico del test se define como:

$$D = \sup_x |F_n(x) - F(x)| \quad (2.21)$$

donde $F_n(x)$ es la función de distribución empírica y $F(x)$ es la función de distribución acumulada teórica. El valor D mide la máxima diferencia absoluta entre ambas, El resultado se evalúa contra una distribución límite, y se calcula un p -valor para validar o rechazar la hipótesis nula. Las hipótesis son:

$$\begin{aligned} H_0 &: \text{ los datos provienen de una distribución exponencial} \\ H_1 &: \text{ los datos no provienen de una distribución exponencial} \end{aligned} \quad (2.22)$$

2.4.2. Anderson-Darling (A-D)

El test de Anderson-Darling está diseñado para ser más sensible que K-S, específicamente en las colas de la distribución. Su estadístico se define como:

$$A^2 = -n - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n [(2i-1) (\ln F(X_i) + \ln(1 - F(X_{n+1-i})))] \quad (2.23)$$

donde F es la función de distribución acumulada teórica (en este caso, exponencial) y X_i son los datos ordenados. El test entrega un valor estadístico A^2 y niveles críticos predefinidos para validar o rechazar H_0 .

2.5. Estudios previos relacionados

El estudio de la dinámica de fotorecepción en la retina ha sido abordado desde diversas perspectivas, incluyendo modelos biofísicos detallados y enfoques estocásticos que capturan la variabilidad intrínseca del sistema nervioso. En el presente trabajo, se propone un modelo basado en procesos Markovianos de saltos para describir la activación de células ganglionares retinianas (CGR), bajo la hipótesis de que dichas respuestas no dependen del historial previo del estímulo, es decir, son procesos sin memoria.

Para sustentar este enfoque, *Statistical Methods in Markov Chains* [Bil61] aporta herramientas clave para la implementación del modelo propuesto, al abordar la estimación de parámetros mediante máxima verosimilitud y el uso de pruebas chi-cuadrado para validar la estacionariedad y el ajuste del modelo. Estas metodologías permiten adaptar las probabilidades de transición a partir de datos experimentales. Además, ofrece un marco inferencial robusto aplicable al análisis de los potenciales de acción en CGRs, consolidando así la base cuantitativa del enfoque estocástico adoptado.

El artículo *Inference of Electrical Stimulation Sensitivity from Recorded Activity of Primate Retinal Ganglion Cells* [MVS⁺23] se centra en la sensibilidad a la estimulación eléctrica de las células ganglionares de la retina en primates. Aunque este estudio no aborda directamente los experimentos que se enfocan en ratones, se pueden extraer algunos principios teóricos relevantes para fundamentar este experimento.

Por otro lado, el artículo de Chichilnisky [ABC+03] demuestra que existe una relación sistemática entre las características de la actividad eléctrica espontánea de las CGRs y su sensibilidad a la estimulación eléctrica. Esta relación se basa en principios biofísicos y se ha observado en diferentes tipos de CGRs, regiones de la retina y especies (primates y humanos). Entonces, se puede inferir que las células más cercanas a los electrodos podrían registrar respuestas más fuertes.

Además, es relevante para este proyecto el artículo *Efficient Simulation of Markov Chains using Segmentation* [KY12], que propone el método Monte Carlo Agregado (AMC) como una solución eficiente para simular cadenas de Markov de tiempo continuo en sistemas descomponibles.

Este enfoque es particularmente útil en problemas donde los estados del sistema están organizados en múltiples escalas de tiempo, lo que puede causar un sesgo computacional significativo al emplear métodos tradicionales como el Monte Carlo Crudo (CMC). El AMC aborda esta dificultad mediante la agrupación de regiones problemáticas del espacio de estados en super-estados, lo que reduce la complejidad computacional sin comprometer la precisión.

En relación con este trabajo, esta metodología es utilizada como punto de partida para abordar la simulación de procesos Markovianos en sistemas con múltiples escalas de tiempo, siempre y cuando los datos validen su uso. Por ejemplo, con la dinámica de activación de zonas de la retina, donde también pueden surgir variantes con regiones de alta inercia o transiciones poco comunes entre estados.

Capítulo 3

Materiales y métodos

Este capítulo detalla la metodología utilizada en el estudio, comenzando con una descripción de la matriz de electrodos y su configuración para registrar las respuestas neuronales. Luego, se explica la organización de los datos por ángulo de estimulación para el análisis de las "barras", especificando los intervalos temporales. También se describen las herramientas computacionales empleadas, como Google Colab y Python, y el tratamiento de los archivos de datos HDF5 y Excel.

3.1. Descripción de los datos

3.1.1. Matriz de electrodos

La matriz de electrodos utilizada en los experimentos es una malla de 16×16 encargada de registrar las respuestas neuronales de la retina. También se entiende como un grafo finito discreto, dónde cada nodo representa un electrón ubicado en una posición fija dentro de una grilla bidimensional, y las aristas representan las relaciones de posibles transiciones dinámicas de activación.

Definición 3.1.1 Sea $G = (V, E)$ un grafo no dirigido, donde:

- $V \subset \mathbb{Z}^2$ es un conjunto de vértices, con $V = \{(x, y) \in \mathbb{Z}^2 : 0 \leq x, y \leq 16\}$, corresponden a las 256 posiciones de la matriz de electrodos. Sin embargo, en este caso se considerarán 252.
- $E \subset V \times V$ es el conjunto de aristas. Inicialmente se considera una topología basada en dos nodos $u, v \in V$, que están conectados por una arista si son vecinos ortogonales, es decir:

$$E = \{((x, y), (x', y')) \in V \times V : |x - x'| + |y - y'| = 1\} \quad (3.1)$$

Esta construcción permite definir un grafo regular con hasta 4 vecinos por nodo, respetando la estructura física de la matriz y las posibles propagaciones de las activaciones.

Cada electrodo es identificado mediante un número único que va desde el 0 al 251, siguiendo una convención establecida por los investigadores del laboratorio. Esta numeración se asigna por cuadrante, omitiendo las posiciones correspondientes a las esquinas del arreglo, las cuales no se encuentran activas.

La asignación numérica facilita la localización espacial de la actividad registrada y permite una referencia coherente durante el análisis de datos. En la Figura 3.1 se muestra el esquema de numeración empleado,

mientras que en la Figura 3.2 se representa la cantidad de posibles células identificadas en el laboratorio en cada electrodo, lo que permite visualizar la distribución espacial de la actividad neuronal registrada.

Matriz de índices de electrodos

15		207	206	178	144	175	187	151	60	143	57	246	216	63	125		
14	138	237	236	210	176	188	173	185	145	59	249	219	241	211	95	65	
13	238	208	169	181	240	174	186	149	61	248	218	243	213	27	94	64	
12	140	239	209	168	179	142	172	184	146	56	245	215	26	97	67	28	
11	166	141	234	204	139	177	189	150	58	247	217	214	96	66	31	0	
10	202	167	136	235	205	180	242	182	148	244	29	99	69	30	3	98	
9	233	203	164	137	232	171	170	147	183	62	1	68	33	2	101	71	
8	135	230	200	165	134	162	201	212	124	103	4	32	5	100	70	35	
7	163	198	228	133	160	132	231	126	15	73	34	6	37	72	102	7	
6	199	229	130	161	196	129	152	89	119	40	41	104	9	36	75	105	
5	226	131	158	197	227	157	153	50	21	14	45	77	107	8	39	74	
4	128	159	194	224	250	93	120	23	48	84	115	13	76	106	11	38	
3	156	195	225	154	92	123	22	53	18	49	85	112	42	79	109	10	
2	192	222	155	191	122	25	52	88	116	19	46	82	113	43	78	108	
1	193	223	190	221	24	55	91	118	86	117	16	47	83	110	111	12	
0		127	220	251	54	90	121	20	51	87	114	17	44	80	81		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	

Figura 3.1: Matriz de índices de electrodos

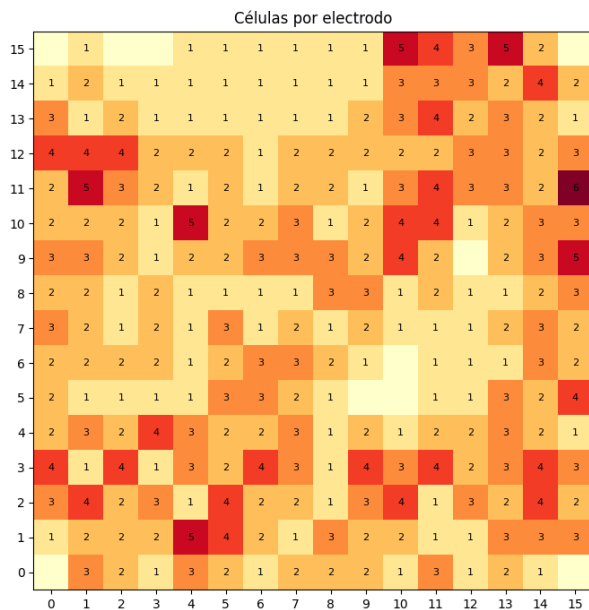


Figura 3.2: Matriz de cantidad celular

3.1.2. Organización por ángulo de estimulación

Para el análisis de los datos de este trabajo, se consideró el estímulo visual de las barras, el cual consiste en una barra luminosa que se desplaza en una dirección determinada sobre la matriz de electrodos. Este estímulo fue realizado en 8 direcciones distintas separadas cada 45°, comenzando desde 0° hasta 315°, cada dirección repetía su estímulo 21 veces.

Ángulo	Tiempo de inicio	Tiempo de fin
0	41128708	42122545
45	42128580	43425195
90	43431231	44425067
135	44431103	45728052
180	45734088	46727924
225	46733960	48030574
270	48036610	49030446
315	49036482	50333767

Cuadro 3.1: Intervalos temporales de estimulación por ángulo

Cada una de estas direcciones define un ángulo de estimulación, el cual fue utilizado como criterio de segmentación para organizar los datos. De esta forma la actividad registrada en la matriz de electrodos fue agrupada en ocho subconjuntos (intervalos de tiempo), uno por cada ángulo, los cuales se trataron de forma independiente durante el análisis (ver Cuadro 3.1.2).

3.2. Herramientas computacionales

3.2.1. Entorno de desarrollo

Para el análisis de datos se utilizó una combinación de Google Drive y Google Colab, lo que permitió acceder y procesar la información directamente desde la nube gracias a sus recursos computacionales incluidos, facilitando el trabajo desde distintos computadores sin necesidad de transferir archivos localmente.

El lenguaje de programación empleado fue Python [Pyt24], debido a su simplicidad y amplia disponibilidad de bibliotecas científicas. En particular, se utilizó la biblioteca h5py [Cc14] para manejar archivos en formato .hdf5, ya que estos contienen grandes volúmenes de datos experimentales y requieren una gestión eficiente de memoria. Para la visualización de resultados se empleó matplotlib[JHtMdt25], una herramienta versátil y ampliamente utilizada que permite generar gráficos claros y personalizables para explorar patrones en los datos.

3.2.2. Tratamiento de archivos HDF5 y Excel

Para este caso, se analizó la información recopilada y filtrada por el laboratorio para un espécimen hembra. Los archivos a tratar fueron los siguientes:

1. MR-0688-t1_results_curated.hdf5:

Es un directorio de archivos tipo hdf5, cada archivo lleva el nombre de `spiketimes/temp_i`. Cada uno de esos valores representa el tiempo en samples donde hubo un spike. Es decir, es el tiempo en segundos multiplicado por 20.000.

Por ejemplo, el archivo `spiketimes/temp_503`:

```
temp_503: 54298 rows x 1 columns
```

Es una unidad con 54298 spikes durante todo el experimento de la posible célula 503.

2. MR-0688-t1_clusters.hdf5

También corresponde a un directorio de archivos hdf5, de aquí se extrae el archivo llamado `electrodes`. Cada fila corresponde a una célula, y contiene un valor de 0 a 251 que se usa para vincular la célula con la posición del electrodo en la matriz de electrodos.

3. event_list_MR-0688-t1_bars_.xlsx

Corresponde a un archivo excel, que contiene la información detallada del estímulo de las barras. De este archivo se extraen las siguientes columnas:

- `start_event`: Indica el tiempo donde comienza el estímulo.
- `end_event`: Indica el tiempo donde termina el estímulo.
- `start_next_event`: Indica el tiempo donde comienza el siguiente estímulo.
- `event_duration`: Indica el tiempo que dura el estímulo.

- `inter_event_duration`: Indica el tiempo de descanso entre el fin del estímulo y el comienzo del otro (`start_next_event-end_event`).
- `extra_description`: Indica el tamaño de la barra, la velocidad y su ángulo.
- `repetition_name`: Se utiliza cómo contador, por cada ángulo se realizan 21 repeticiones.

4. `Coordinates_2.xlsx`

Corresponde a un archivo excel, que vincula al electrodo con una coordenada en la matriz de electrodos. Para ello, se utilizaron las columnas `ChannelID`, valores de 0 a 251 y `Coordinates`.

Capítulo 4

Resultados

Este capítulo presenta los resultados obtenidos en la evaluación secuencial de las hipótesis propuestas para modelar el fenómeno de fotorecepción. Se realiza un análisis cuantitativo y visual para cada hipótesis, mediante pruebas de bondad de ajuste, exploraciones empíricas y análisis de escalamiento.

4.1. Evaluación de H1 – Sistema sin memoria

4.1.1. Análisis de distribución de tiempos inter-evento

Para cada ángulo de estimulación, se extrajeron los tiempos de spikes de todas las células registradas según los tiempos de activación, ver Cuadro 3.1.2. A partir de estos, se calcularon los intervalos entre eventos sucesivos. En el Cuadro 4.1.1 se muestran los valores promedio y desviación estándar para cada ángulo.

Ángulo	Promedio	Desviación estándar
0	2033.4562	6436.5554
45	2246.7119	7545.8661
90	2016.1381	5957.9030
135	2167.6617	6813.0521
180	1876.1107	5783.3616
225	2070.5821	7161.6392
270	1913.9881	5872.8243
315	2103.4958	7138.6132

Cuadro 4.1: Promedio y desviación estándar entre inter-eventos por ángulo

Luego, para cada uno de los intervalos temporales, se procedió al cálculo de los estimadores $\hat{\lambda}$, tal y como se definió en la Ecuación 2.16. Con estos parámetros se generaron 8 histogramas que representan la distribución de los tiempos inter-eventos observados.

Para cada histograma, se ajustó una distribución exponencial mediante un proceso de modelado que tuvo en cuenta la forma de la distribución empírica, con el objetivo de obtener una representación precisa de los datos observados.

Figura 4.1: Histograma para 0°

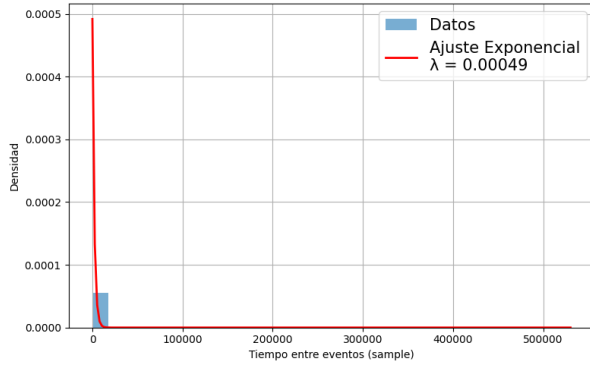


Figura 4.2: Histograma para 45°

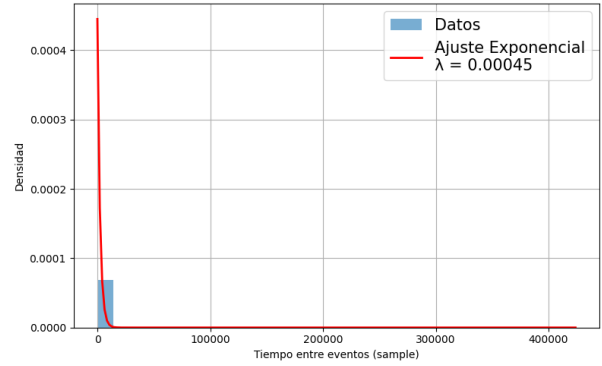


Figura 4.3: Histograma para 90°

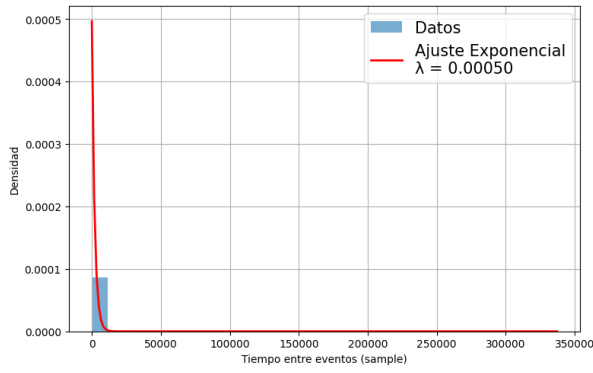


Figura 4.4: Histograma para 135°

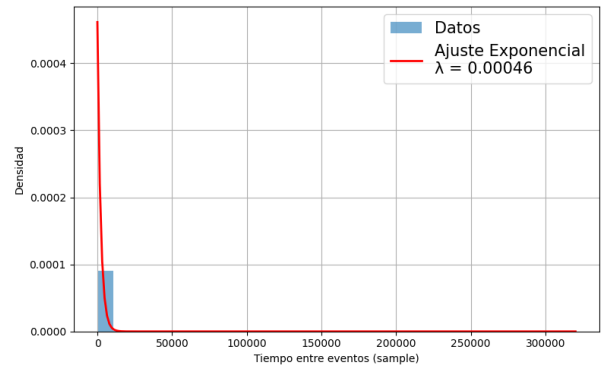


Figura 4.5: Histograma para 180°

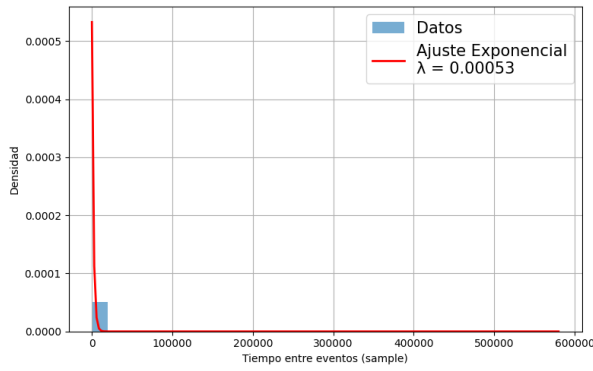


Figura 4.6: Histograma para 225°

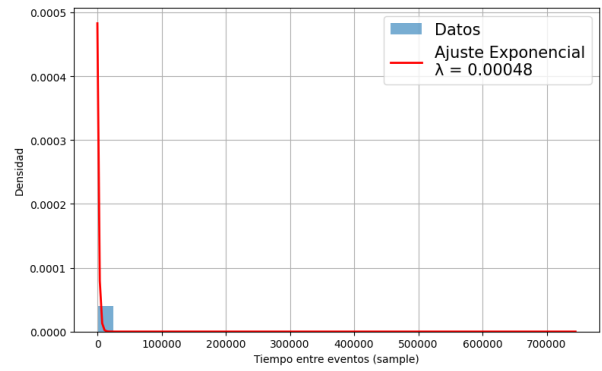


Figura 4.7: Histograma para 270°

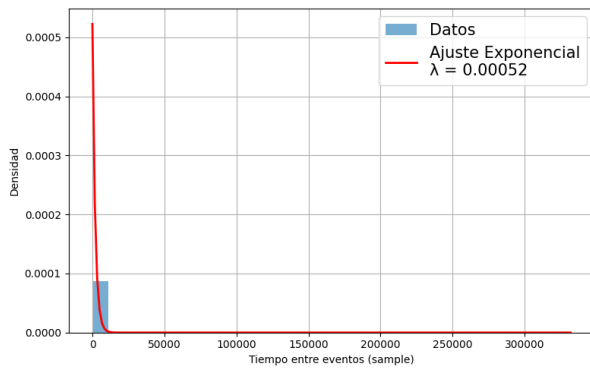
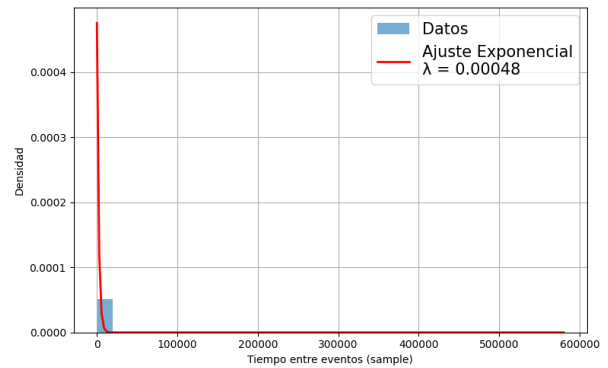


Figura 4.8: Histograma para 315°



El análisis inicial de los tiempos interevento mediante histogramas no permitió identificar con claridad si los datos siguen una distribución exponencial, ya que la representación visual resultó poco concluyente. Dado que los histogramas pueden ser sensibles a la elección del número de intervalos y no siempre reflejan adecuadamente la forma de la distribución, se agregó al análisis los gráficos quantile-quantile (QQ-plot).

Este método compara los cuantiles muestrales con los teóricos de una distribución exponencial, permitiendo una evaluación más precisa del ajuste. Si los datos se ajustan correctamente, los puntos en el qqplot deberían alinearse aproximadamente sobre una recta, lo que facilitaría la validación de la hipótesis de distribución exponencial.

Figura 4.9: QQ-Plot para 0°

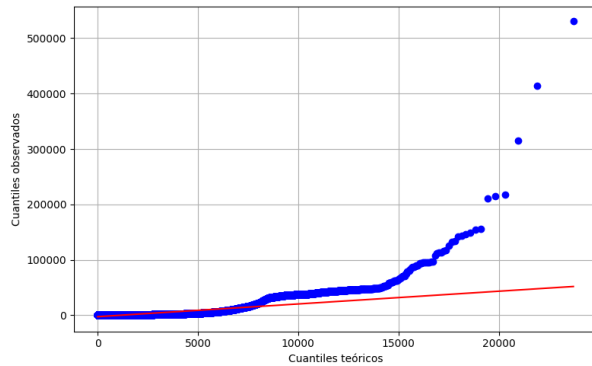


Figura 4.10: QQ-Plot para 45°

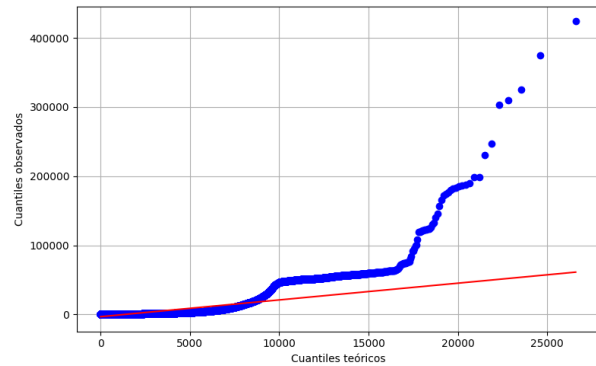


Figura 4.11: QQ-Plot para 90°

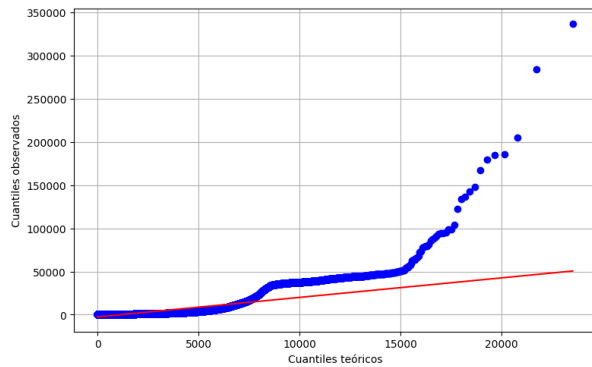


Figura 4.12: QQ-Plot para 135°

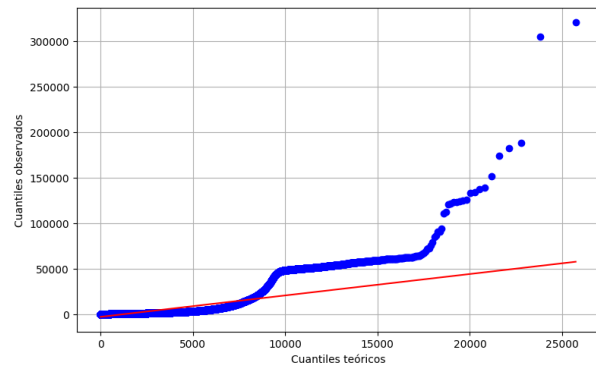


Figura 4.13: QQ-Plot para 180°

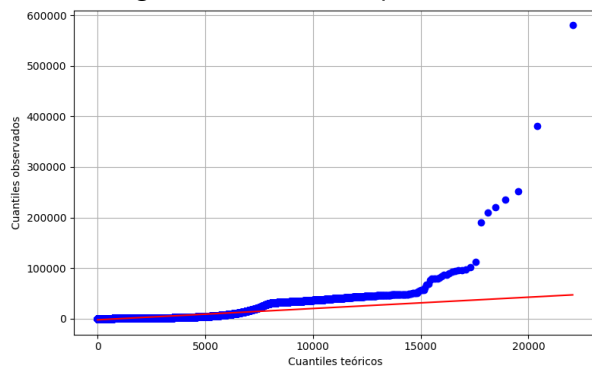


Figura 4.14: QQ-Plot para 225°

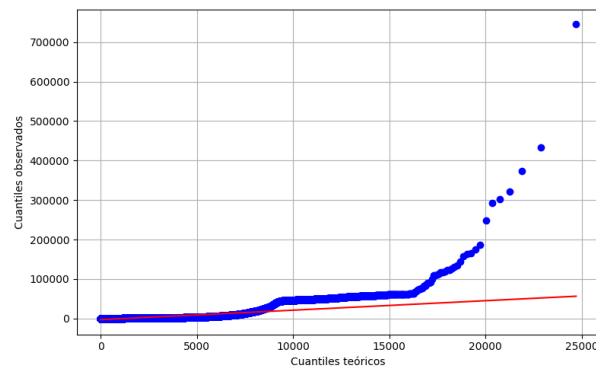


Figura 4.15: QQ-Plot para 270°

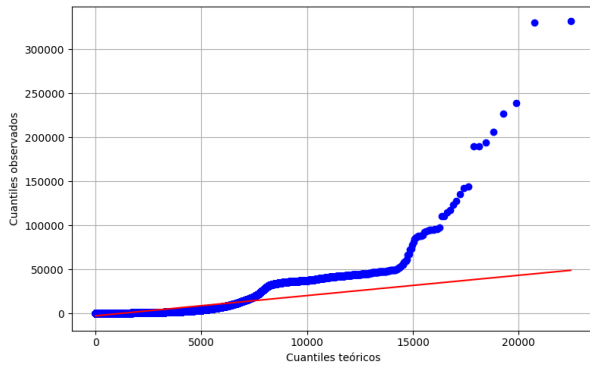
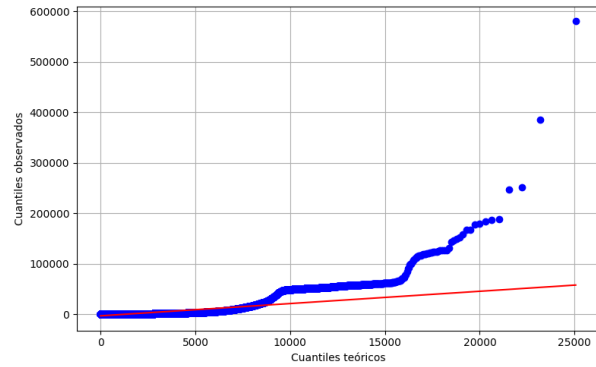


Figura 4.16: QQ-Plot para 315



En los gráficos QQ-Plot se evidencia que los datos siguen aproximadamente la línea de referencia hasta el valor de 5000, indicando un ajuste razonable en ese rango. Sin embargo, más allá de este punto, las observaciones se desvían de manera significativa hacia arriba, lo que sugiere la presencia de valores extremos o una distribución con colas más pesadas.

A pesar de esta divergencia en la cola superior, se procederá a evaluar el ajuste global mediante pruebas estadísticas formales en la siguiente sección, para obtener conclusiones robustas sobre la distribución de los datos.

4.1.2. Pruebas estadísticas de bondad de ajuste

Se aplicaron los test de Kolmogorov-Smirnov y Andereson-Darling a los intervalos inter-evento, bajo la hipótesis nula de que siguen una distribución exponencial con parámetro $\hat{\lambda}$ a partir de los datos. Los resultados se agruparon en los siguientes cuadros:

Ángulo	$\hat{\lambda}$	D	p -valor	Rechaza H_0 ($\alpha = 0,05$)	Rechaza H_0 ($\alpha = 0,01$)
0	0.000492	0.2849	0.0	Sí	Sí
45	0.000445	0.2991	0.0	Sí	Sí
90	0.000496	0.2884	0.0	Sí	Sí
135	0.000461	0.2933	0.0	Sí	Sí
180	0.000533	0.2809	0.0	Sí	Sí
225	0.000483	0.2951	0.0	Sí	Sí
270	0.000522	0.2914	0.0	Sí	Sí
315	0.000475	0.2964	0.0	Sí	Sí

Cuadro 4.2: Test de Kolmogorov-Smirnov

Ángulo	A^2	Valor crítico (5 %)	Valor crítico (1 %)	Rechaza H_0 ($\alpha = 0,05$)	Rechaza H_0 ($\alpha = 0,01$)
0	11521.8648	1.341	1.957	Sí	Sí
45	16071.1791	1.341	1.957	Sí	Sí
90	12050.1343	1.341	1.957	Sí	Sí
135	15917.3184	1.341	1.957	Sí	Sí
180	11882.6406	1.341	1.957	Sí	Sí
225	16589.5084	1.341	1.957	Sí	Sí
270	13254.0444	1.341	1.957	Sí	Sí
315	17103.8965	1.341	1.957	Sí	Sí

Cuadro 4.3: Test de Anderson-Darling

Ambos test muestran un rechazo rotundo hacia la hipótesis nula, en cada ángulo tanto para el nivel de significancia del $\alpha = 0,05$ y $\alpha = 0,01$. Para el test K-S (Cuadro 4.2) los p -valores son justamente cero y en el test A-D (Cuadro 4.3) los estadísticos A^2 superan los valores críticos por mucho. Esto significa, que hay una fuerte evidencia contra la hipótesis de que los tiempos inter-evento siguen una distribución exponencial de parámetro $\hat{\lambda}$.

Dado que ambos test rechazan H_0 , se concluye que no son consistentes con el supuesto sin memoria. Sin embargo, al ver que el rechazo está en todos los casos, puede dar la posibilidad de cometer algún error del tipo I, es decir, rechazar H_0 cuando en realidad es verdadera. Este error puede aumentar si los supuestos de los test no se cumplen o si la muestra induce a sesgos.

Pero en este caso, dada la magnitud de los estadísticos observados, es poco probable tener un error en el rechazo. Por lo que se considera que el error del tipo I es bajo y el rechazo es justificado. Por el contrario, no hay evidencia del error del tipo II ya que significaría no rechazar H_0 cuando es falsa, pero en este caso no es así.

En conclusión, estos resultados respaldan la idea de que los tiempos entre eventos neuronales en la retina no se comportan como un proceso exponencial, lo que sugiere que el fenómeno de fotorecepción no puede modelarse adecuadamente como un sistema sin memoria, y por lo tanto se debe seguir con la verificación de las siguientes hipótesis que consideran modelos más complejos.

4.2. Evaluación de H2 – Procesos puntuales censurados

4.2.1. Construcción de subconjuntos censurados

Para la construcción de los subconjuntos de datos analizados, se optó por eliminación del 5% de los valores extremos. Este método consistió en reordenar de menor a mayor los valores de los tiempos inter-eventos y se excluyó del análisis el 5% de las observaciones más elevadas. De esta forma, los nuevos valores del promedio y desviación estándar son:

Ángulo	Promedio	Desviación estándar
0	976.4686	1028.4259
45	1013.4201	1074.4665
90	965.6279	1052.0109
135	996.4385	1058.4598
180	923.0565	974.1473
225	957.6644	1013.2934
270	914.8183	1015.9839
315	959.0739	1026.5345

Cuadro 4.4: Promedio y desviación estándar corregidos entre inter-eventos por ángulo

Con estos valores actualizados, se calcularon nuevamente los estimadores $\hat{\lambda}$ y se generaron 8 histogramas correspondientes a cada ángulo.

Figura 4.17: Histograma corregido para 0

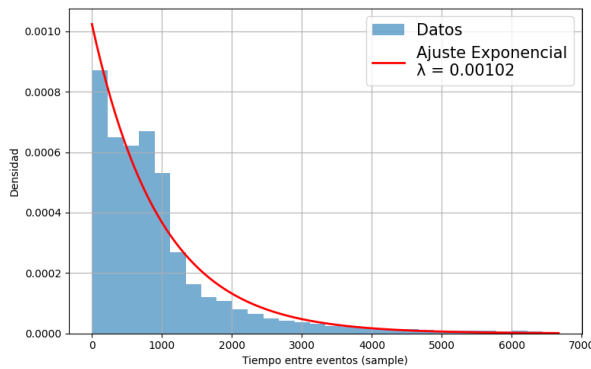


Figura 4.18: Histograma corregido para 45

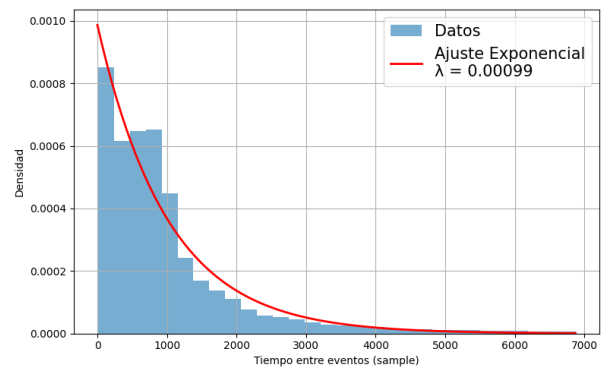


Figura 4.19: Histograma corregido para 90

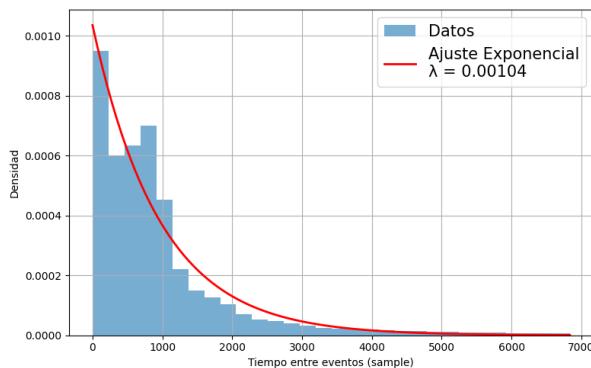


Figura 4.20: Histograma corregido para 135

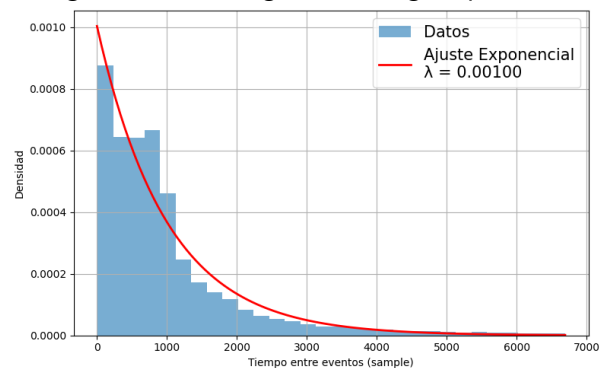


Figura 4.21: Histograma corregido para 180

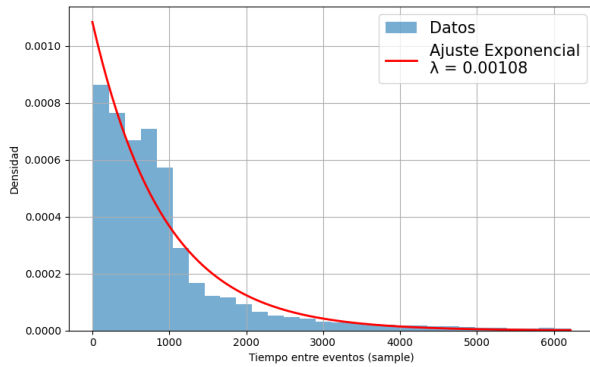


Figura 4.22: Histograma corregido para 225

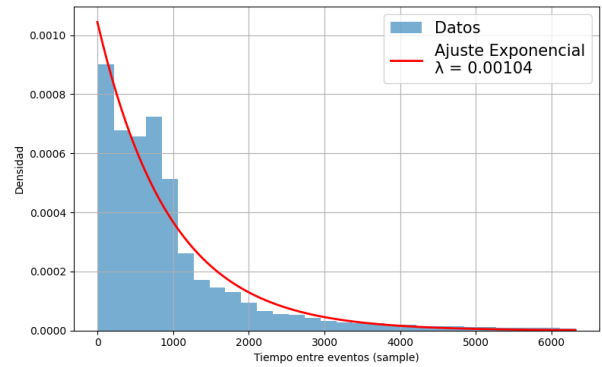


Figura 4.23: Histograma corregido para 270

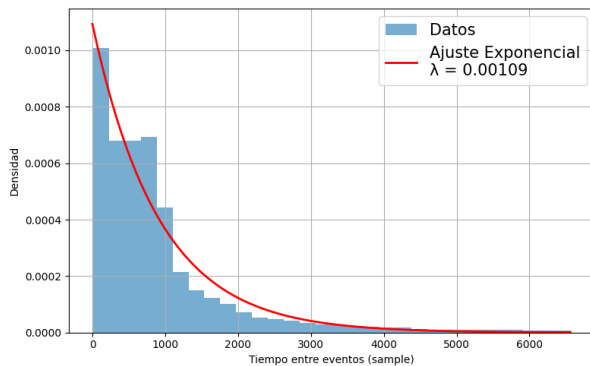
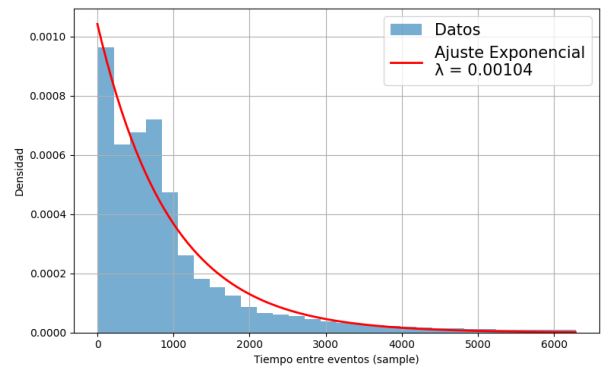


Figura 4.24: Histograma corregido para 315



Gracias al cambio de trabajar con el 95 % de los valores más bajos de los intervalos inter-eventos, se logra apreciar una mejora en la visualización de las distribuciones. Este cambio permitió una representación más clara de los histogramas, donde se observó una mejor aproximación visual. No obstante, dado que la revisión gráfica por sí sola no es concluyente, se incorporaron nuevamente los gráficos QQ-plot y se espera que los puntos se logren alinear a lo largo de la línea de referencia.

Figura 4.25: QQ-Plot corregido para 0

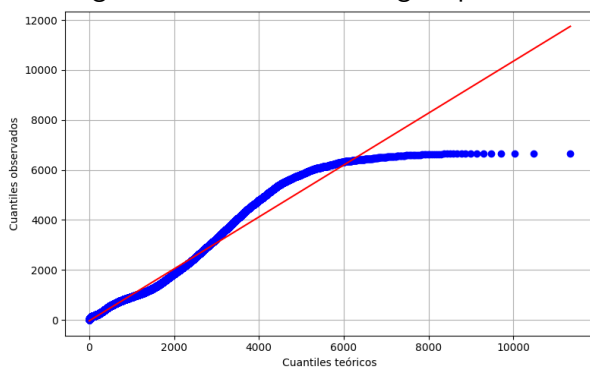


Figura 4.26: QQ-Plot corregido para 45

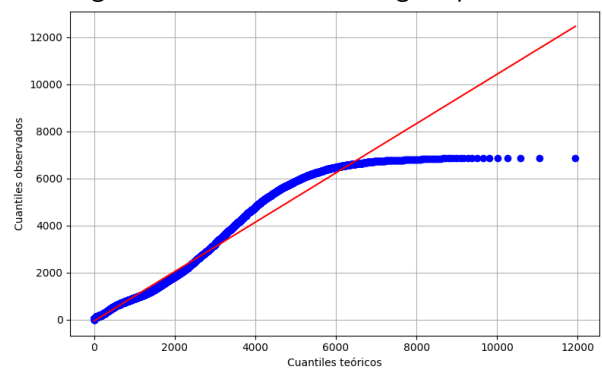


Figura 4.27: QQ-Plot corregido para 90

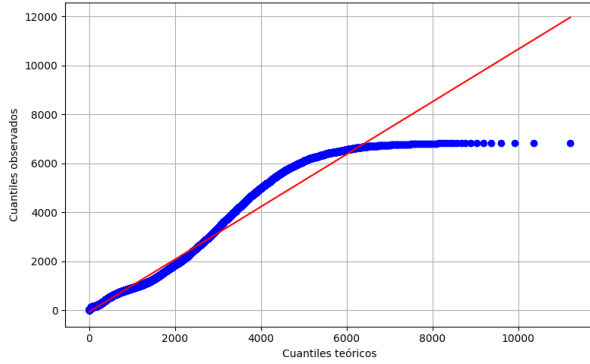


Figura 4.28: QQ-Plot corregido para 135

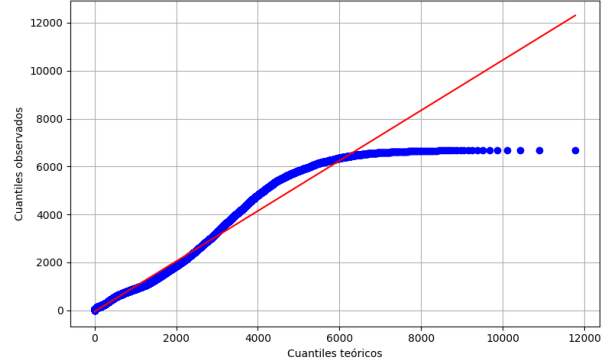


Figura 4.29: QQ-Plot corregido para 180

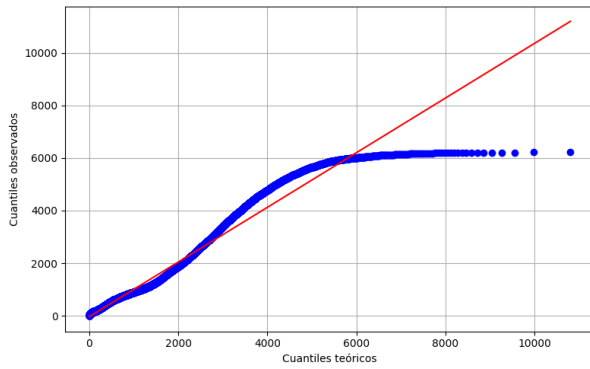


Figura 4.30: QQ-Plot corregido para 225

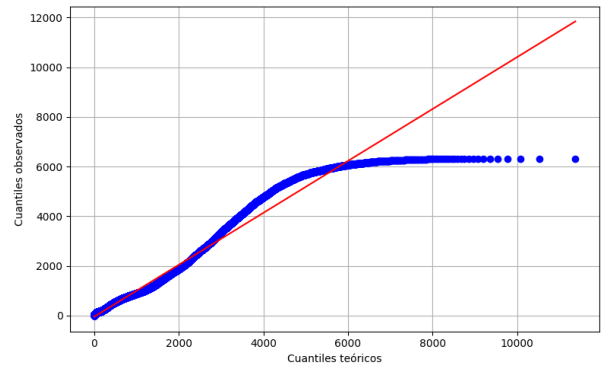


Figura 4.31: QQ-Plot corregido para 270

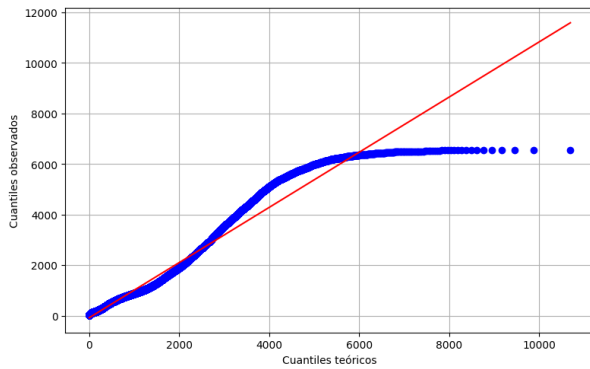
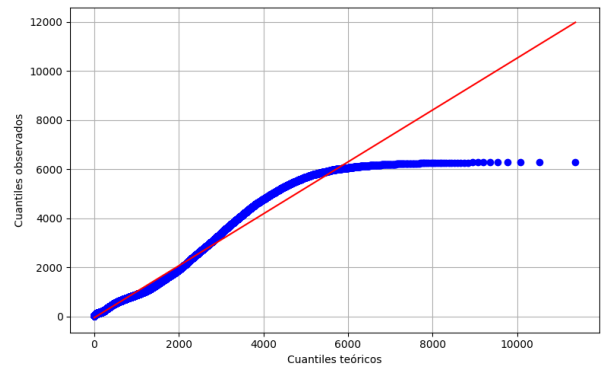


Figura 4.32: QQ-Plot corregido para 315



Luego de la corrección de los datos, los gráficos QQ-plot muestran desviaciones significativas respecto a la línea recta de referencia teórica. En particular, los valores observados se alinean hasta cuantil teórico 200, pero a partir del cuantil 6000 en adelante, los valores se estabilizan alrededor de 6500, manteniendo un comportamiento casi lineal pero con un desplazamiento leve.

Esta forma sugiere que, aunque la distribución corregida mejora en ciertos aspectos, persisten diferencias importantes en las colas de la distribución. No obstante, para respaldar formalmente esta observación, se procederá a realizar los tests de bondad de ajuste de manera análoga a la sección anterior, con el fin de determinar de manera estadística si los datos filtrados son consistentes o no con la hipótesis de memoria nula.

4.2.2. Pruebas estadísticas de bondad de ajuste

Se volvió a aplicar la prueba de bondad de ajuste sobre los datos modificados, evaluando si se aproxima a un comportamiento sin memoria. Los resultados se resumen en los siguientes cuadros:

Ángulo	$\hat{\lambda}$	D	p - valor	Rechaza H_0 ($\alpha = 0,05$)	Rechaza H_0 ($\alpha = 0,01$)
0	0.001024	0.0679	7.492418e-309	Sí	Sí
45	0.000987	0.0603	2.345873e-288	Sí	Sí
90	0.001036	0.0655	7.789142e-288	Sí	Sí
135	0.001004	0.0645	0.0	Sí	Sí
180	0.001083	0.0705	0.0	Sí	Sí
225	0.001044	0.0623	0.0	Sí	Sí
270	0.001093	0.0683	0.0	Sí	Sí
315	0.001043	0.0591	1.526227e-298	Sí	Sí

Cuadro 4.5: Test de Kolmogorov-Smirnov

Ángulo	A^2	Valor crítico (5 %)	Valor crítico (1 %)	Rechaza H_0 ($\alpha = 0,05$)	Rechaza H_0 ($\alpha = 0,01$)
0	687.7543	1.341	1.957	Sí	Sí
45	700.9709	1.341	1.957	Sí	Sí
90	622.5049	1.341	1.957	Sí	Sí
135	731.4051	1.341	1.957	Sí	Sí
180	841.1690	1.341	1.957	Sí	Sí
225	796.3880	1.341	1.957	Sí	Sí
270	662.3564	1.341	1.957	Sí	Sí
315	682.2788	1.341	1.957	Sí	Sí

Cuadro 4.6: Test de Anderson-Darling

Luego de aplicar los tests de Kolmogorov–Smirnov y Anderson–Darling sobre el 95 % inferior de los datos, se observó una mejora en la aproximación visual a la distribución exponencial, pero los resultados estadísticos siguieron rechazando la hipótesis nula para todos los ángulos y niveles de significancia. Aunque los estadísticos D y A^2 disminuyeron respecto al análisis de datos crudos, los p - valores siguen siendo prácticamente nulos, lo que confirma que la dinámica observada no es compatible con un proceso sin memoria.

No se identificaron errores tipo II, ya que H_0 fue rechazado correctamente en todos los casos. Tampoco se considera probable un error tipo I, debido a la magnitud de los estadísticos y la consistencia de los resultados. Por tanto, se concluye que la hipótesis H2 debe ser descartada, y se justifica avanzar hacia modelos que incorporen memoria o estructuras más complejas.

4.3. Evaluación de H3 – Modelo con memoria vía kernel convolucional:

Dado que las hipótesis H1 (sistema sin memoria) y H2 (procesos puntuales censurados) fueron rechazadas según pruebas estadísticas previas (ver Secciones 4.1 y 4.2), se intenta avanzar hacia modelos más complejos que incorporen explícitamente la memoria del sistema. En este contexto, se propone una nueva aproximación basada en un prototipo de modelo tipo Langevin con memoria basado en el efecto fotoeléctrico sobre la retina, inspirado en trabajos previos de Lizama y Rebolledo [LR13] y formulado explícitamente para capturar la dinámica temporal de activación retinal bajo estímulos lumínicos controlados.

4.3.1. Propuesta de modelo no Markoviano

El modelo propuesto se basa en una formación integral estocástica que incorpora un kernel de memoria convolucional $\phi(\cdot)$, encargado de representar la influencia del estímulo acumulada sobre la respuesta neuronal. El potencial interno medido en cada célula ganglionar i , denotado por V_t^i , se modela mediante la siguiente ecuación:

$$V_t^i = V_0^i + \int_0^t \phi(t-s)U_s^i ds + B_v(t) \quad (4.1)$$

donde:

- $\phi(\cdot)$ es un kernel de tipo exponencial, que consiste en un caso particular de función de resistencia eléctrica generado por un material orgánico visco-elástico, definido por:

$$\phi(t) = \frac{1}{\alpha}(1 - e^{-\alpha t}) \quad (4.2)$$

- U_s^i representa la intensidad de corriente que genera el estímulo lumínico de la barra (efecto fotoeléctrico), modelado como pulsos de luz.
- $B_v(t)$ es un proceso gaussiano, dado por

$$K(t, s) = \frac{1}{\alpha} \left(e^{-\alpha t} + e^{-\alpha s} - e^{-\alpha|t-s|} \right) + \frac{2s}{\alpha} - \frac{1}{\alpha^2} \quad (4.3)$$

El proceso Gaussiano $B_v(t)$ es determinado por la función v (donde el kernel $\phi(t)$ es la integral de v , como se detalla en el artículo original de Lizama y Rebolledo [LR13] sobre viscoelasticidad). $B_v(t)$ se conoce también como la transformada gaussiana de v .

Este modelo puede interpretarse como una extensión estocástica de tipo Langevin no Markoviana, donde la tensión intracelular depende no sólo del estímulo actual, sino también de su actividad reciente a través del operador de convolución ϕ . Esto permite captar efectos como la adaptación temporal o fatiga celular ante estímulos repetidos, fenómenos biológicamente plausibles y observados en datos experimentales.

4.3.2. Implementación computacional

Para validar conceptualmente el modelo, se implementó un algoritmo de simulación basado en métodos de integración numérica de ecuaciones estocásticas. Los pasos principales del algoritmo fueron:

1. La construcción del vector binario $U_t \in \{0, 1\}$ de longitud T , que representa la presencia (1) o ausencia (0) del estímulo en cada instante temporal.
2. La discretización del núcleo de memoria $\phi(t)$, se evaluó sobre una malla temporal discreta para construir un vector, donde α es el parámetro de decaimiento de la memoria.
3. Generación de trayectorias del proceso $B_v(t)$ mediante muestreo multivariado normal con matriz de covarianza definida por $k(t, s)$ (ver Ecuación 4.3).
4. Simulación de trayectorias de V_t^i para distintas configuraciones de α y secuencias de estímulos U_s^i .

4.3.3. Análisis de resultados

En esta sección se presentan y analizan los resultados obtenidos a partir de la implementación del modelo propuesto en la sección 4.3.1. Este modelo busca capturar la dinámica neuronal más compleja que no puede ser explicada por las hipótesis anteriores (H1 y H2), las cuales asumían procesos sin memoria o censurados.

Para validar el modelo, se realizaron simulaciones computacionales siguiendo los pasos del algoritmo descritos en la sección 4.3.2. Estas simulaciones fueron comparadas con datos experimentales reales de actividad neuronal retinal bajo distintos ángulos de estimulación visual. En particular, para cada ángulo de estimulación seleccionado, se eligieron tres células ganglionares distintas representativas, con el objetivo de observar cómo responde el modelo a diferentes localizaciones espaciales y niveles de activación dentro de la retina.

Para facilitar la interpretación de los resultados, se utilizarán tres tipos de gráficos para cada célula analizada:

1. Gráfico de spikes acumulados reales: Muestra el conteo acumulado de spikes reales a lo largo del tiempo. Esta curva representa la actividad eléctrica registrada por los electrodos y es utilizada como referencia directa del comportamiento observado.
2. Gráfico de simulación: Presenta la trayectoria temporal simulada del potencial interno V_t^i . Este gráfico permite visualizar cómo el modelo reproduce tendencias y dinámicas temporales de la actividad neuronal, incluyendo adaptación, fatiga y respuesta acumulativa al estímulo. Además, la señal se ajusta en escala para permitir una comparación visual directa con la curva real.
3. Gráfico de diferencias: Este gráfico compara cuantitativamente y visualmente la discrepancia entre los eventos reales y la simulación. Para ello, se calcularon las diferencias entre los tiempos de ocurrencia de los spikes reales y los spikes simulados.

Además, se realiza una validación estadística del modelo con el fin de evaluar su estabilidad, precisión y capacidad predictiva. Para ello, se aplican las siguientes pruebas:

- Pruebas de significancia estadística: Se utilizan tests como ANOVA y análisis de correlación para determinar si existen diferencias significativas entre los valores de AUC (Área Bajo la Curva) obtenidos con distintos valores del parámetro α . Estas pruebas permiten evaluar la consistencia del modelo frente a variaciones en los parámetros.
- Análisis de estabilidad del modelo: Se calcula la media y la desviación estándar del AUC por valor de α , y se representa gráficamente mediante un gráfico de errorbar. Este análisis permite identificar qué valores de α generan un comportamiento más estable del modelo.
- Análisis de la respuesta a diferentes ángulos de estimulación: Se comparan los resultados del modelo entre distintos ángulos de estimulación visual, evaluando si el desempeño del modelo varía significativamente según la orientación del estímulo. Para ello, se emplean gráficos de caja y análisis de varianza.
- Análisis de varianza empírica y desviación estándar del error: Para cada célula seleccionada bajo distintos ángulos, se calcularon la varianza empírica, que mide la magnitud promedio del desacierto del modelo, y su desviación estándar, que permite estimar la dispersión típica de ese error. Estas métricas se complementan con tablas comparativas.

Estas validaciones proporcionan una base para interpretar los resultados posteriores, asegurando que las comparaciones realizadas entre los datos reales y simulados sean estadísticamente significativas y relevantes desde el punto de vista biológico. A continuación, se presenta el análisis detallado de los resultados obtenidos para cada ángulo de estimulación.

4.3.3.1 Análisis para el ángulo 0

En esta sección se presentan los resultados de la simulación para el caso en que el estímulo visual se proyecta con una orientación de 0 grados. Se seleccionaron tres células que ilustran distintos comportamientos observados, tanto en términos de respuesta fisiológica como de ajuste del modelo.

Como en las secciones anteriores, se muestra para cada célula un conjunto de tres gráficos; el conteo acumulado de spikes reales, la señal simulada V_t y la diferencia entre ambos. Los gráficos son los siguientes:

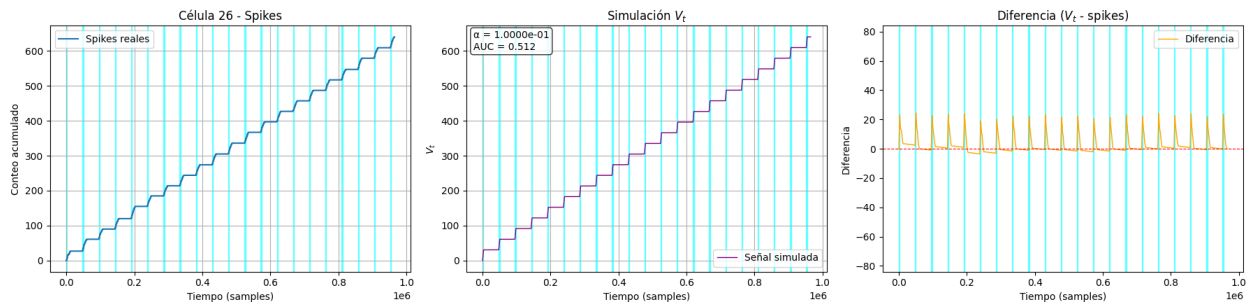


Figura 4.33: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 26

La Figura 4.33 muestra los gráficos para la posible célula 26, ubicada en el electrodo 232 con coordenada espacial (4,9) de la matriz de electrodos. El conteo acumulado llega aproximadamente a 600 spikes al final del intervalo de tiempo. Las líneas verticales celestes indican intervalos de estimulación captados por la misma célula.

El gráfico izquierdo, muestra un conteo progresivo y creciente de manera bastante uniforme, lo que sugiere una respuesta sostenida al estímulo.

Por otro lado, el gráfico central muestra que la forma general del crecimiento de V_t es similar al conteo acumulado real, lo que indica que el modelo puede reproducir la tendencia global. Para esta célula se obtuvo un valor de $\alpha = 0.1$ y un AUC de 0.512 aproximadamente, es decir, ligeramente por encima del azar. Esto sugiere que el modelo capta algo de la estructura, pero no de forma precisa.

Y para el gráfico derecho se observan oscilaciones periódicas de amplitud moderada. Las diferencias son mayores al inicio de cada estímulo y tienden a estabilizarse después. Esto podría indicar que el modelo responde más rápidamente que la célula real, o que no captura correctamente la dinámica de adaptación neuronal.

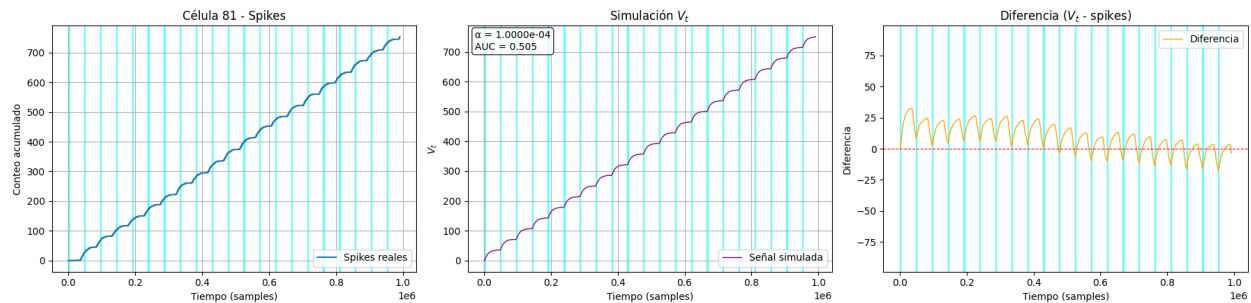


Figura 4.34: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 81

La Figura 4.34 muestra los gráficos para la posible célula 81, en el electrodo 29 con la posición (10,10) de la matriz de electrodos. Aquí, el conteo acumulado llega aproximadamente a 750 spikes. Y nuevamente se observa una línea creciente pero con los saltos más suaves.

El gráfico central también sigue la trayectoria escalonada y también está suavizada. El parámetro α es de 0.0001 y el AUC de 0.505, esto indica que el modelo no tiene una mejoría que el anterior.

En el gráfico de la derecha se observan que las diferencias son más amplias, lo que indica que el modelo tiene más dificultades para predecir los spikes.

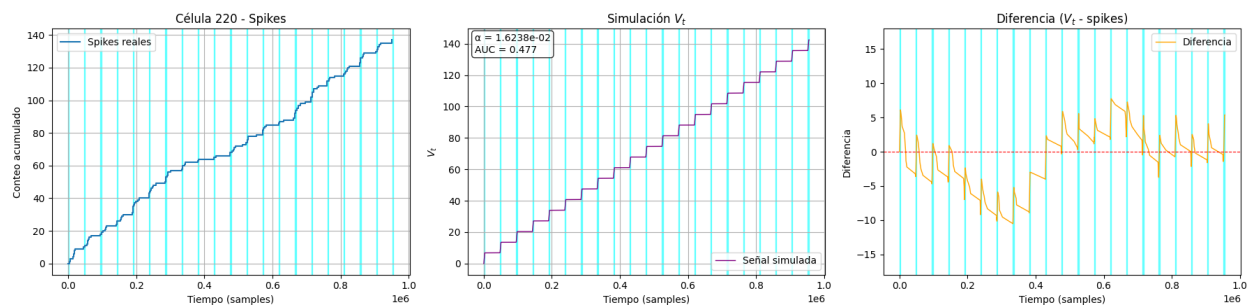


Figura 4.35: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 220

La Figura 4.35 muestra los gráficos para la posible célula 220, en el electrodo 241 y en la coordenada (12,14). El conteo acumulado aumenta en saltos discretos y llega aproximadamente a 140 spikes.

El gráfico de diferencias muestra que las discrepancias temporales son relativamente pequeñas (± 10), lo que sugiere que el modelo predice los spikes con alta precisión. Los picks de diferencia no presentan patrones, lo que indica que el modelo no tiene sesgos significativos.

Pruebas de significancia estadística:

F	p -valor
0.689	0.826

Cuadro 4.7: ANOVA para 0°

ρ	p -valor
0.013	0.863

Cuadro 4.8: Spearman para 0°

Por el p -valor del Cuadro 4.7, se infiere que no hay evidencia estadísticamente significativa de que el AUC cambie según el valor de α . Entonces, el desempeño del modelo no depende fuertemente de α , al menos dentro del rango considerado.

Además, el valor de ρ del Cuadro 4.8 cercano a cero confirma la falta de relación entre el parámetro de memoria y el desempeño.

Así, el modelo parece ser estable y robusto ante variaciones de α , lo cual puede interpretarse positivamente, aunque puede indicar que α no captura aspectos relevantes de la dinámica real.

Estabilidad del modelo

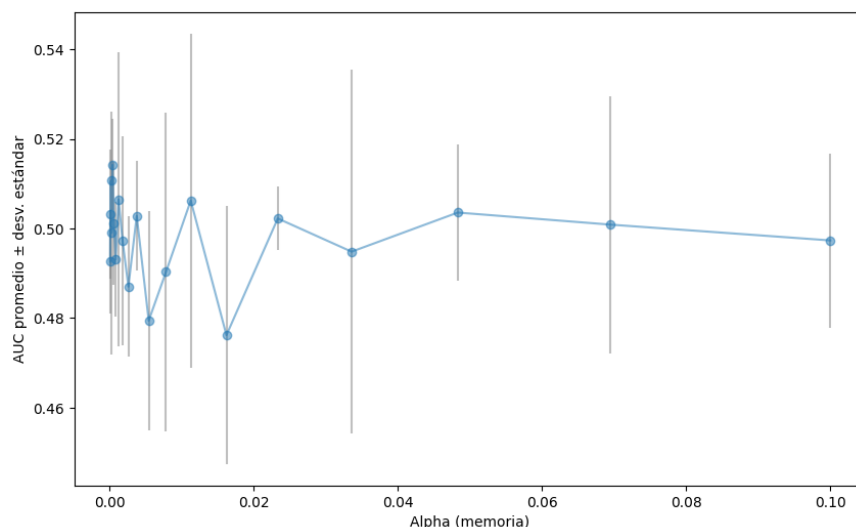


Figura 4.36: Estabilidad del modelo por valor de alpha para 0°

El gráfico muestra la evolución del AUC promedio junto con su desviación estándar en función del parámetro α . Para este caso, el valor óptimo de α es 0.02, donde el modelo alcanza un mejor equilibrio entre precisión y baja variabilidad. Valores menores de α generan mayor inestabilidad, mientras que valores mayores reducen la precisión pero con mayor consistencia.

Análisis de varianza empírica y desviación estándar del error

A continuación, se presenta un análisis cuantitativo del desempeño del modelo mediante la varianza empírica y la desviación estándar del error. Se incluye una tabla resumen para las tres células escogidas y un gráfico conjunto de boxplot y violinplot para todas las células.

Célula	Varianza empírica	Desviación estándar
26	0.020226	0.142219
81	0.020374	0.142738
220	0.019749	0.140530

Cuadro 4.9: Varianza y desviación estándar para 0°

El Cuadro 4.9 muestra la varianza empírica y la desviación estándar para las células 26, 81 y 220. Los valores de la varianza empírica son consistentemente bajos, oscilando entre 0.019749 y 0.020374, lo que puede indicar una baja dispersión de los datos alrededor de la media. Las desviaciones estándar asociadas también son reducidas, variando de 0.140530 a 0.142738, lo que refuerza la idea de una alta precisión y consistencia en las mediciones o simulaciones generadas. Estos resultados sugieren que el modelo presenta una estabilidad considerable para este ángulo.

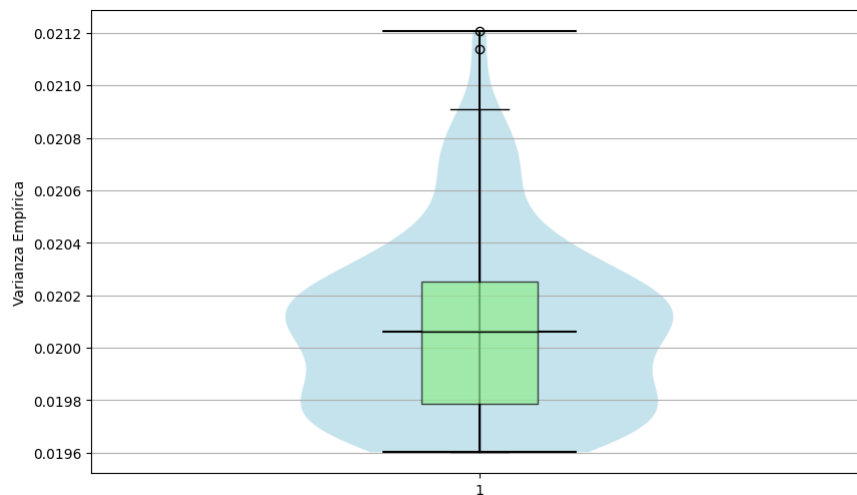


Figura 4.37: Varianza empírica para 0°

Luego, al revisar la información general usando el boxplot de violín, se observa que las varianzas empíricas se distribuyen de forma estrecha alrededor de la mediana, con poca dispersión, lo que indica alta consistencia entre las células. También se observan algunos valores atípicos que sugieren desviaciones significativas en ciertas simulaciones.

Estos resultados refuerzan la idea de que, en general, el modelo tiene un comportamiento estable bajo el ángulo 0, siendo coherente con los valores registrados en el Cuadro 4.9.

4.3.3.2 Análisis para el ángulo 45°

Para este ángulo, se tienen los siguientes gráficos:

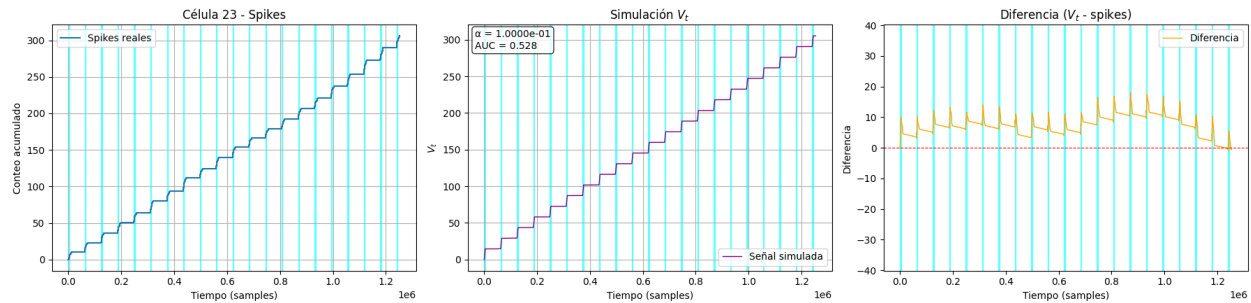


Figura 4.38: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 23

En la Figura 4.38 se presenta el registro de actividad correspondiente a la potencial célula 23, localizada en el electrodo 180 (posición espacial (5,10)). El análisis cuantitativo revela un conteo acumulativo de aproximadamente 300 spikes al término del período observado.

El eje temporal cubre desde 0 hasta 1.2×10^6 muestras, con valores normalizados en el eje vertical. La simulación reproduce parcialmente la dinámica observada, manteniendo la misma escala y ventana temporal que los datos experimentales.

El gráfico de diferencias revela diferencias entre el modelo y la actividad real, identificando zonas de subestimación o sobrestimación. Se observa una posible correlación entre los patrones de disparo y la acumulación de spikes, especialmente en los picos de actividad. Aunque el modelo captura la tendencia general, las diferencias sugieren que pueden mejorarse ciertos parámetros para reflejar con mayor precisión la dinámica temporal de la neurona.

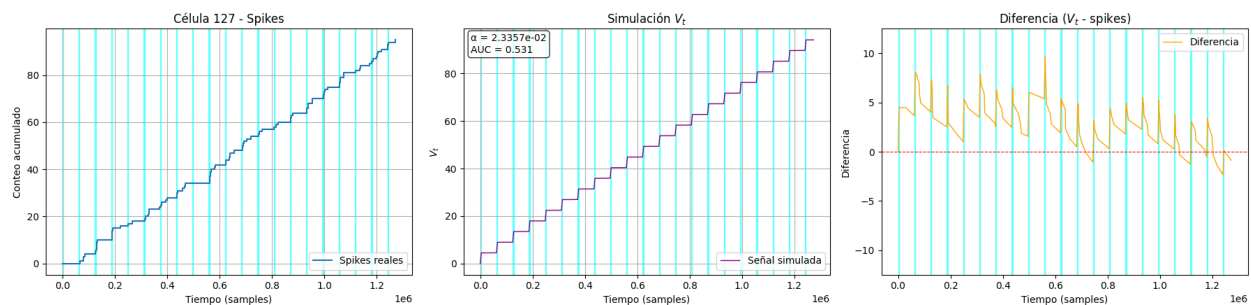


Figura 4.39: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 127

El gráfico de spikes acumulados reales para la célula 127 (Figura 4.39, izquierda) muestra una tasa de disparo más baja que la observada en la célula 23, con incrementos escalonados pero menos frecuentes. La curva sigue un patrón creciente y constante, reflejando la acumulación de spikes a lo largo del tiempo.

El gráfico de simulación de V_t muestra que el modelo es capaz de replicar el patrón de spikes de la célula, incluso con una menor frecuencia de disparo. Los parámetros obtenidos, $\alpha = 0.0233$ y $AUC = 0.531$, indican un ajuste consistente entre la simulación y los datos experimentales.

El gráfico de diferencias muestra que las discrepancias entre la simulación y los spikes reales son mínimas, con fluctuaciones alrededor de ± 5 unidades. Esto puede ser visto como un ajuste preciso del modelo

para esta célula con menor actividad neuronal.

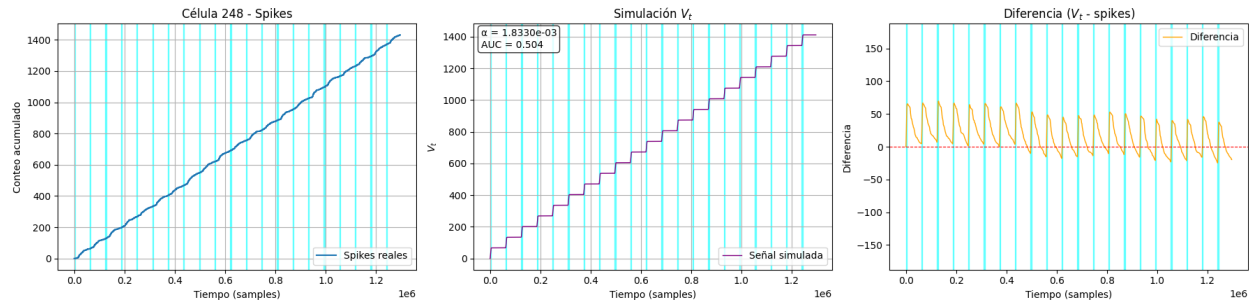


Figura 4.40: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 248

La célula 248 (electrodo 63 y posición (13,15)) destaca por presentar la tasa de disparo más alta entre las células analizadas para el ángulo de 45° . En la Figura 4.40, la curva del gráfico izquierdo muestra un ascenso rápido y continuo, reflejando una actividad neuronal intensa con incrementos frecuentes.

En el gráfico de simulación, el modelo intenta replicar esta dinámica con escalones pequeños y frecuentes. Los parámetros ajustados $\alpha = 0.00183$ y $AUC = 0.504$ permiten capturar la tendencia general de acumulación de eventos, aunque la señal real es más compleja.

En el gráfico de diferencias, se evidencia que las fluctuaciones son mayores (aproximadamente ± 60 unidades) debido a la mayor densidad de spikes. Sin embargo, la curva tiende a regresar a cero, indicando que el modelo sigue captando correctamente la tendencia global, a pesar de los errores más notables.

Pruebas de significancia estadística:

F	p - valor
1.503	0.100

Cuadro 4.10: ANOVA para 45°

ρ	p - valor
0.299	0.00007369

Cuadro 4.11: Spearman para 45°

Para el Cuadro 4.10, los valores indican que no existen diferencias estadísticamente significativas. Pues, al ser p - valor mayor al nivel de significancia habitual (0.05), no se rechaza la hipótesis nula, es decir, cualquier variación observada puede deberse a factores aleatorios, más que a efectos de las condiciones analizadas.

En cuanto a los valores del Cuadro ??, estos reflejan una relación positiva pero débil entre las variables estudiadas. No obstante, el p - valor que es extremadamente bajo revela que esta correlación es estrictamente significativa. Es decir, el modelo captura ciertos aspectos relevantes de la dinámica neuronal, a pesar de no replicar con total precisión todos los eventos.

Estabilidad del modelo

La Figura 4.41 muestra cómo el parámetro α influye en la estabilidad del modelo, evaluada mediante el AUC y su desviación estándar. En general, el AUC se mantiene entre 0.50 y 0.52, lo que indica un rendimiento ligeramente superior al azar. Sin embargo, la variabilidad del modelo, representada por las

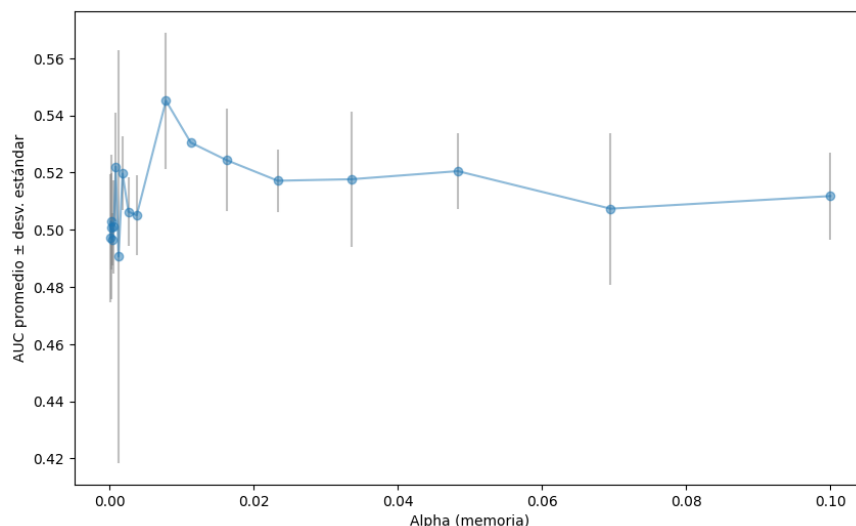


Figura 4.41: Estabilidad del modelo por valor de alpha para 45°

barras de error, es alta para valores muy bajos de α , lo que sugiere inestabilidad y mayor sensibilidad a fluctuaciones en los datos.

A medida que α aumenta (entre 0.015 y 0.05), la desviación estándar disminuye, mostrando un comportamiento más estable y predecible. Por tanto, valores intermedios de α no sólo ofrecen un *AUC* razonable, sino también una mayor robustez.

Análisis de varianza empírica y desviación estándar del error

En esta sección, se presentan resultados individuales para tres células seleccionadas y un resumen gráfico global para el ángulo de estimulación 45°.

Célula	Varianza empírica	Desviación estándar
23	0.019830	0.140818
127	0.019677	0.140275
248	0.020705	0.143891

Cuadro 4.12: Varianza y desviación estándar para 45°

El Cuadro 4.12 presenta la varianza empírica y la desviación estándar para las células 23, 127 y 248. En un punto de vista local, los valores de la varianza empírica son bajos y cercanos entre sí, oscilando entre 0.019677 y 0.020705. Esto indica una dispersión mínima de los errores del modelo. Asimismo, las desviaciones estándar son también pequeñas, variando de 0.140275 a 0.143891.

El boxplot de violín de la Figura 4.42 muestra una distribución estrecha, al compararlo con los valores del cuadro se observa una alta consistencia entre las varianzas empíricas calculadas y los valores locales de las células.

Por otro lado, a pesar de la estabilidad, se observan algunos valores atípicos en el extremo superior entre 0.0206 y 0.0210. Estos valores corresponden a simulaciones con mayor varianza, posiblemente asociadas a células con dinámicas más complejas o ruido específico.

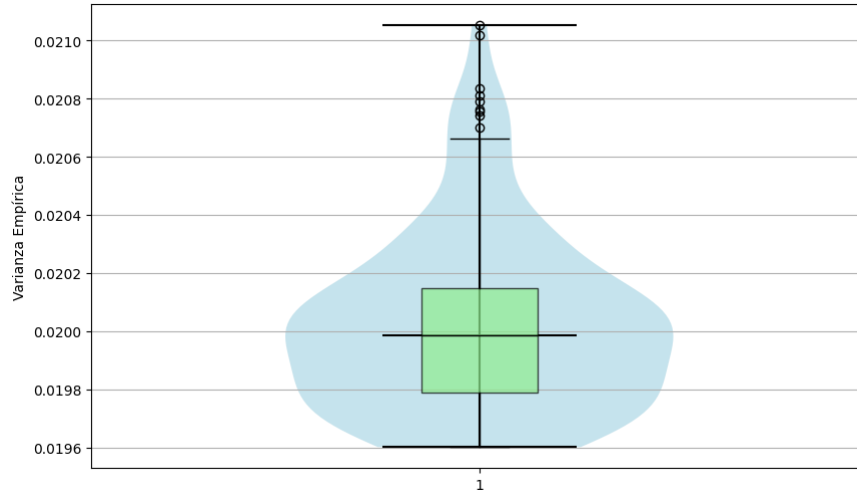


Figura 4.42: Varianza empírica para 45°

En conjunto, estos resultados muestran que el modelo tiene un comportamiento estable y uniforme para 45°. Además, los valores del cuadro son representativos, reforzando la coherencia entre los análisis visual y numérico.

4.3.3.3 Análisis para el ángulo 90°

Para este ángulo, se tienen los siguientes gráficos:

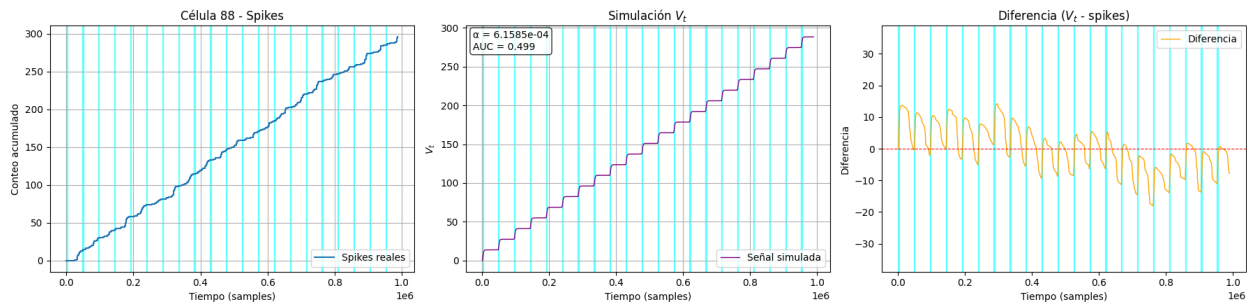


Figura 4.43: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 88

La célula 88 (electrodo 81 y coordenada (14,0)) muestra una actividad neuronal sostenida y moderada, como se observa en el gráfico de spikes acumulados reales (Figura 4.43, izquierda). La curva presenta un crecimiento similar al escalonado y constante a lo largo del tiempo.

En el gráfico de simulación, la señal simulada reproduce de manera aproximada la tendencia acumulativa de los spikes reales. Aunque sigue visualmente el patrón escalonado, el ajuste cuantitativo reflejado por un AUC de 0.499 sugiere un desempeño cercano al azar para $\alpha = 0.000158$.

Finalmente, el gráfico de diferencias revela fluctuaciones pequeñas al inicio del registro, dentro de ± 10 unidades, pero hacia el final se observa una tendencia negativa significativa, alcanzando diferencias de hasta -20 unidades. Esto indica que el modelo tiende a subestimar la acumulación de spikes en las etapas posteriores del registro.

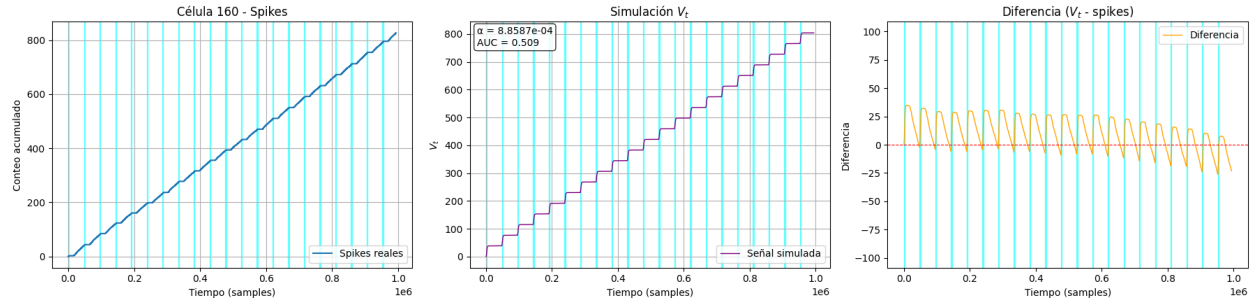


Figura 4.44: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 160

La célula 160 (electrodo 59 y coordenada (9,14)) destaca por su alta tasa de disparo, como se observa en el gráfico de spikes acumulados reales (Figura 4.44, izquierda). La curva presenta una pendiente pronunciada con incrementos frecuentes, lo que refleja una actividad neuronal muy activa y constante a lo largo del tiempo independiente de la presencia del estímulo.

En el gráfico de simulación V_t , la señal simulada (línea morada) reproduce con cierta aproximación la alta frecuencia de descarga observada en los datos reales. Los escalones pequeños y numerosos siguen visualmente el patrón denso de los spikes reales. Sin embargo, los parámetros obtenidos $\alpha = 0.000858$ y $AUC = 0.509$ indican un ajuste apenas superior al azar, mostrando una leve capacidad discriminativa del modelo para esta célula de alta actividad.

Finalmente, el gráfico de diferencias revela fluctuaciones más amplias (± 25 unidades), lo cual es esperable dada la densidad elevada de eventos. Aunque la línea amarilla tiende a mantenerse cerca de cero, las oscilaciones son más marcadas que en células con menor tasa de disparo, evidenciando mayores dificultades del modelo para sincronizar con precisión los eventos en condiciones de alta frecuencia. Además, hacia el final del registro se observa una ligera tendencia negativa, lo que sugiere una subestimación acumulada del número de spikes.

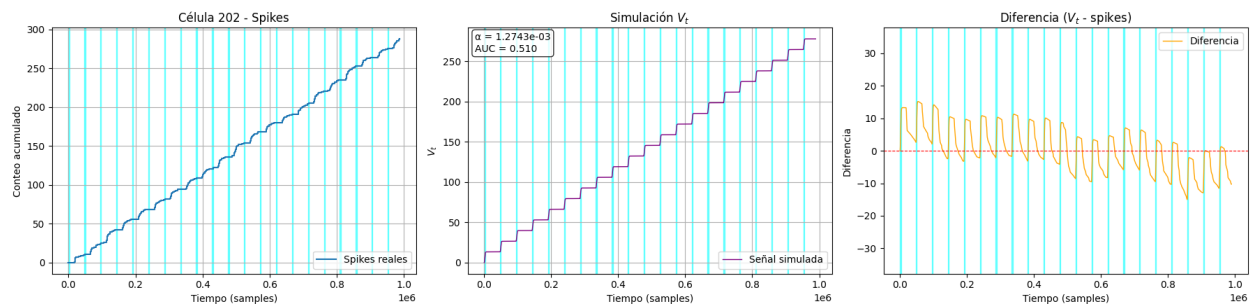


Figura 4.45: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 202

La célula 202 (electrodo 35 y coordenada (15,8)) presenta una tasa de disparo moderada y estable, como se muestra en el gráfico de spikes acumulados reales. La curva tiene un crecimiento escalonado constante, similar al patrón observado en la célula 88, lo que indica una actividad neuronal regular y sostenida a lo largo del tiempo.

En el gráfico de simulación, la señal simulada reproduce con buena aproximación de la tendencia acumulativa de los spikes reales. Los parámetros obtenidos $\alpha = 0.00127$ y $AUC = 0.510$ indican un ajuste poco superior al azar, lo cual sugiere que, aunque el modelo no es altamente preciso, sí logra representar de forma razonable la acumulación de actividad neuronal.

Además, el gráfico de diferencias muestra oscilaciones pequeñas alrededor de cero, con una amplitud máxima de ± 10 unidades, similares a las observadas en la célula 88. Sin embargo, hacia la segunda mitad del registro, se manifiesta una sutil tendencia negativa progresiva, lo que indica que el modelo tiende a subestimar el número acumulado de spikes en las etapas finales

Pruebas de significancia estadística:

F	p -valor
1.788	0.0289

Cuadro 4.13: ANOVA para 90°

ρ	p -valor
-0.011	0.887

Cuadro 4.14: Spearman para 90°

Por un lado, los valores del ANOVA del Cuadro 4.13 muestra que el desempeño del modelo varía significativamente según las condiciones experimentales, lo que sugiere que el modelo es sensible a ciertos factores externos como el ángulo de estimulación o la ubicación espacial de la célula.

Por otro lado, la correlación de Spearman (Cuadro 4.14) revela que la relación entre las variables analizadas es prácticamente nula y no significativa, lo que indica que el modelo no reproduce con precisión ciertos aspectos temporales.

Estabilidad del modelo

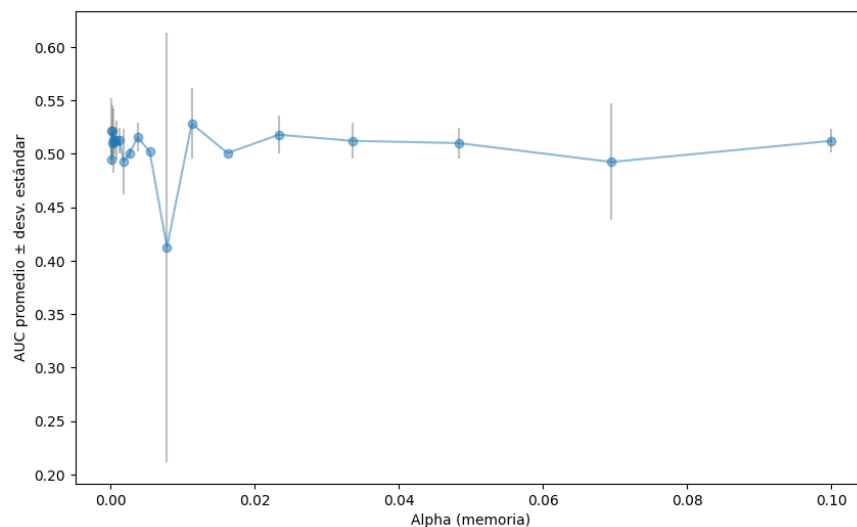


Figura 4.46: Estabilidad del modelo por valor de alpha para 90°

La Figura 4.46 muestra cómo el parámetro α influye en la estabilidad del modelo no Markoviano evaluado mediante el AUC bajo condiciones de estimulación a 90° , donde el AUC promedio se mantiene entre 0.50 y 0.52, indicando un desempeño ligeramente superior al azar, consistente con los resultados individuales de células como la 88, 160 y 202. Sin embargo, el análisis revela que para valores muy bajos de α (cerca de 0.005), la desviación estándar es extremadamente alta, lo que refleja un comportamiento inestable y poco confiable del modelo.

A medida que α aumenta a partir de 0.01, la variabilidad disminuye notablemente, alcanzando una mayor estabilidad a partir de $\alpha > 0.01$, especialmente en el rango de 0.015 a 0.05, donde se logra un equilibrio entre un *AUC* aceptable y una baja dispersión. Este rango se presenta como óptimo para garantizar un rendimiento más predecible y reproducible del modelo, destacando la importancia de evitar valores muy bajos de α que generan fluctuaciones excesivas y limitan la utilidad predictiva del modelo.

Análisis de varianza empírica y desviación estándar del error

En esta sección, se presentan resultados individuales para tres células seleccionadas y un resumen gráfico global para el ángulo de estimulación 90° .

Célula	Varianza empírica	Desviación estándar
88	0.019896	0.141055
160	0.020417	0.142890
202	0.019882	0.141005

Cuadro 4.15: Varianza y desviación estándar para 90°

El Cuadro 4.15 muestra la varianza empírica y la desviación estándar para las células 88, 160 y 202, para 90° . Los valores de la varianza para estas células son extremadamente bajos y muy cercanos entre sí. Esta pequeña magnitud indica una dispersión mínima de los errores del modelo.

Consistentemente, las desviaciones estándar asociadas también son muy bajas. Estos resultados sugieren que el modelo posee consistencia y precisión en su desempeño para las células analizadas, manteniendo los errores muy cerca de cero.

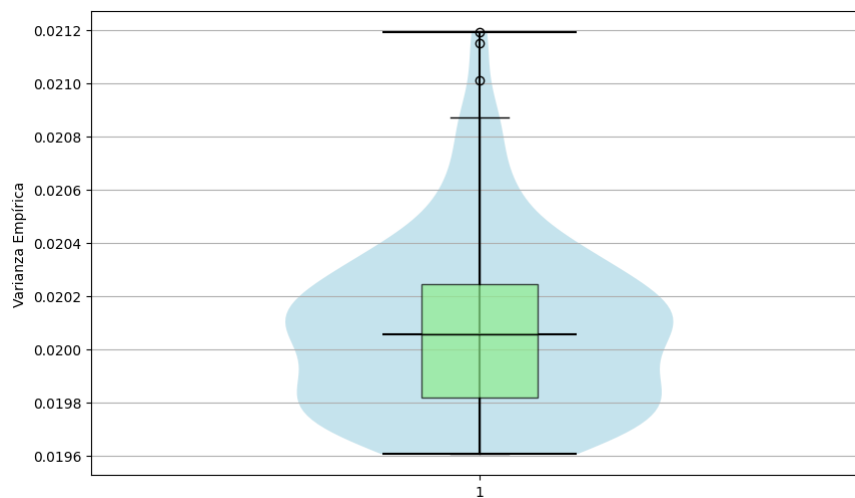


Figura 4.47: Varianza empírica para 90°

En la Figura 4.47, se observa que el boxplot tiene una distribución concentrada, pues la mayoría de los valores se encuentran agrupados entre 0.0196 y 0.0204, lo que indica una alta consistencia del modelo para este ángulo.

La mediana se encuentra cerca de 0.0200. Y aunque se observan algunos valores atípicos por encima del bigote superior (entre 0.0206 y 0.0212), estos son mínimos en número y no alteran significativamente

la conclusión general (ver Cuadro 4.31), de el modelo presenta un desempeño estable y preciso para la mayoría de los casos.

4.3.3.4 Análisis para el ángulo 135°

Para este ángulo, se tienen los siguientes gráficos:

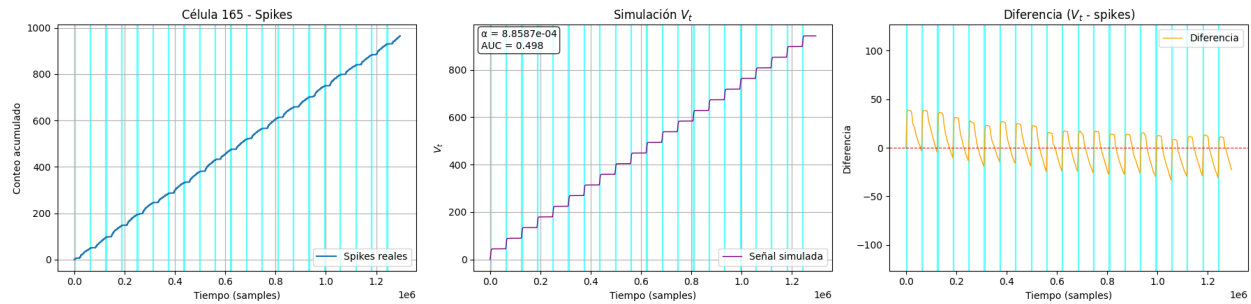


Figura 4.48: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 165

La Figura 4.48 muestra la célula 165 (electrodo 111 y coordenada (14,1)). En el gráfico derecho se observa una alta tasa de disparo, con una curva de spikes acumulados muy inclinada, lo que refleja una actividad eléctrica intensa y frecuente, similar a la célula 248 del ángulo 45. En el gráfico de simulación, la señal simulada reproduce visualmente la dinámica densa de los spikes reales, aunque el AUC de 0.498 indica un rendimiento apenas por debajo del azar para $\alpha = 0.000885$.

El gráfico de diferencias revela oscilaciones significativas con ± 50 unidades, con una tendencia descendente en la segunda mitad del registro, lo cual sugiere que el modelo subestima progresivamente el número total de eventos.

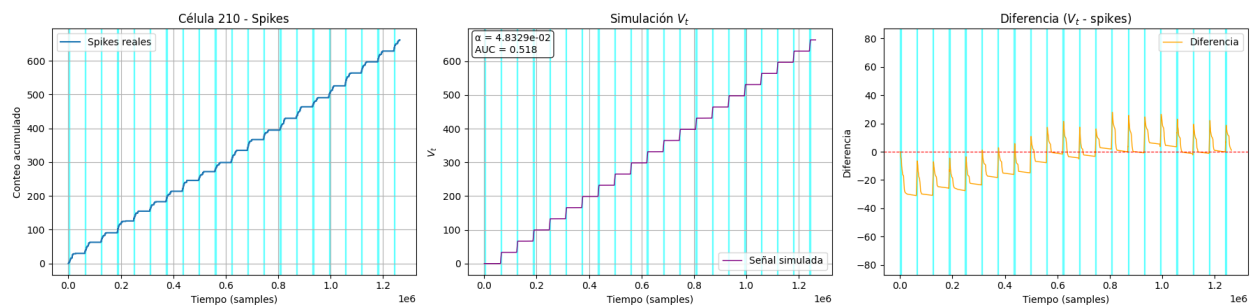


Figura 4.49: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 210

La célula 210 (electrodo 163 y coordenada (0,7)) presenta una alta tasa de disparo, con una curva de spikes acumulados que crece rápidamente y de forma constante, similar a la célula 165 (Figura 4.48). En el gráfico de simulación V_t , la señal simulada reproduce con buena aproximación de la dinámica acumulativa observada, con escalones que se alinean visualmente a los eventos reales. Los parámetros obtenidos son $\alpha = 0.0483$ y $AUC = 0.518$, los cuales indican un desempeño ligeramente superior al azar.

En el gráfico de diferencias, las fluctuaciones alcanzan ± 30 unidades, mostrando una tendencia descendente que sugiere una subestimación acumulada del modelo en las etapas finales del registro. No

obstante, la diferencia tiende a ajustarse cerca de cada evento real, evidenciando una corrección periódica dentro del ciclo de disparo.

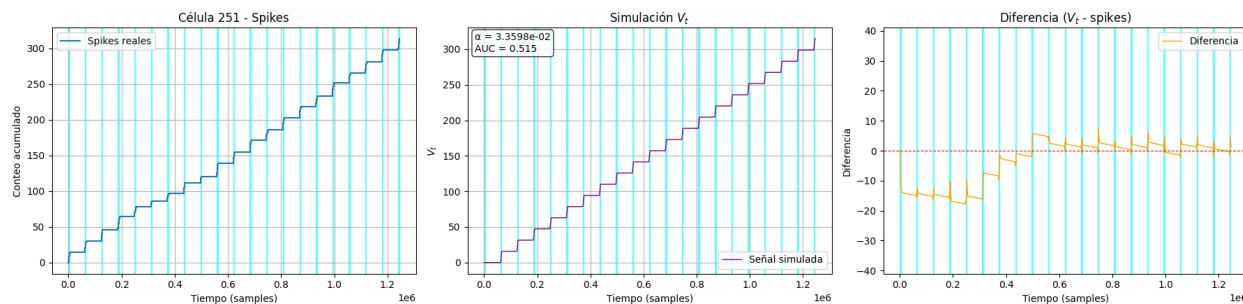


Figura 4.50: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 251

La célula 251, del electrodo 63 con la coordenada (13,15) muestra una tasa de disparo moderada, con una curva de spikes acumulados que crece de forma constante y escalonada, similar al comportamiento observado en la célula 23 del ángulo 45° (ver Figura 4.38). En el gráfico de simulación, la señal simulada reproduce con buena aproximación la dinámica acumulativa de los spikes reales. Los parámetros obtenidos $\alpha = 0.0135$ y $AUC = 0.515$ indican un desempeño ligeramente superior al azar y un ajuste visual razonable.

En el gráfico de diferencias, las oscilaciones se mantienen dentro de ± 10 unidades en la primera mitad del registro, pero aparece una sutil tendencia descendente en la segunda mitad, lo que sugiere que el modelo subestima progresivamente el número total de eventos.

Pruebas de significancia estadística:

F	p - valor
3.199	0.0000483

Cuadro 4.16: ANOVA para 135°

ρ	p - valor
0.302	0.0000611

Cuadro 4.17: Spearman para 135°

El p - valor del Cuadro 4.16 es extremadamente bajo, lo que indica una diferencia estadísticamente muy significativa entre las medias de los grupos comparados. Esto significa que se rechaza con alta confianza la hipótesis nula, concluyéndose que las diferencias observadas son resultado de efectos reales vinculados a las condiciones experimentales evaluadas, y no al azar.

Por otro lado, la correlación de Spearman (Cuadro 4.17) mostró un coeficiente $\rho = 0.302$, lo cual refleja una correlación positiva débil a moderada entre las variables analizadas. Al tener el p - valor muy bajo, sugiere que que la relación observada es estadísticamente significativa y no producto del azar.

Estabilidad del modelo

La Figura 4.51 muestra que el parámetro α tiene una influencia directa en la estabilidad del modelo no Markoviano bajo estimulación a 135° , medido mediante el AUC . El AUC promedio se mantiene entre 0.50 y 0.55, similar al observado en otros ángulos y en simulaciones individuales de células con AUC entre 0.498 y 0.518. Esto indica que, si bien el modelo reproduce adecuadamente las tendencias generales de la actividad neuronal, su capacidad para predecir eventos específicos es limitada.

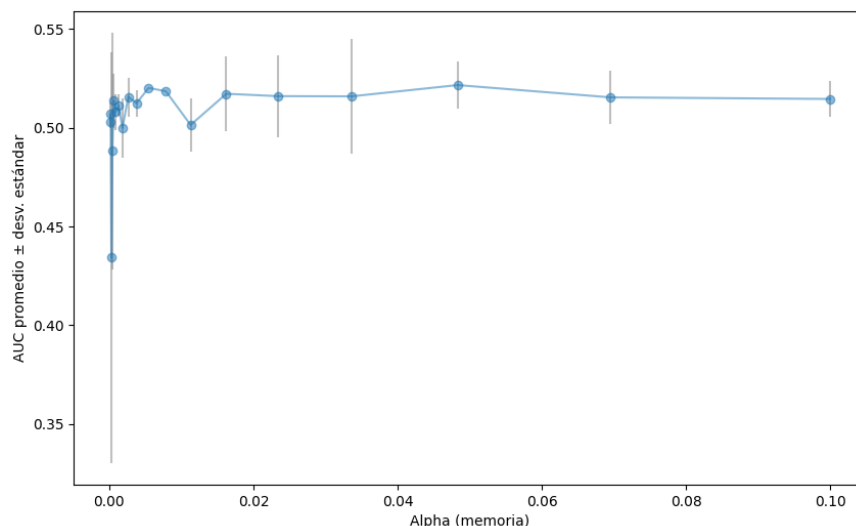


Figura 4.51: Estabilidad del modelo por valor de alpha para 135°

Las barras de error revelan que valores muy bajos de α generan gran inestabilidad, mientras que a partir de $\alpha \approx 0.01$, el modelo comienza a estabilizarse significativamente. El rango óptimo se encuentra entre 0.01 y 0.05, donde la desviación estándar es menor y el AUC se mantiene más constante. Por lo tanto, para este grado, se recomienda evitar valores extremadamente bajos de α y utilizar valores intermedios que ofrezcan mayor fiabilidad y consistencia en las predicciones del modelo.

Análisis de varianza empírica y desviación estándar del error

En esta sección, se presentan resultados individuales para tres células seleccionadas y un resumen gráfico global para el ángulo de estimulación 135°.

Célula	Varianza empírica	Desviación estándar
165	0.020330	0.142584
210	0.020094	0.141755
251	0.019838	0.140847

Cuadro 4.18: Varianza y desviación estándar para 135°

Los valores de la varianza son consistentemente bajos, variando desde 0.019838 hasta 0.020330. Esta estrecha ventana de valores indica una baja dispersión de los errores del modelo para estas células en esta dirección angular.

Asimismo, las desviaciones estándar asociadas también son pequeñas, oscilando entre 0.140847 y 0.142584.

Para el ángulo de 135°, la Figura 4.52 muestra una distribución concentrada, donde la mediana cerca de 0.0200 y la mayoría de los valores entre 0.0196 y 0.0204, lo que refleja una alta consistencia del modelo.

Aunque predominan los valores estrechamente agrupados, se identifican algunos valores atípicos ligeramente por encima del bigote superior, indicando que algunas simulaciones presentan un error marginalmente mayor.

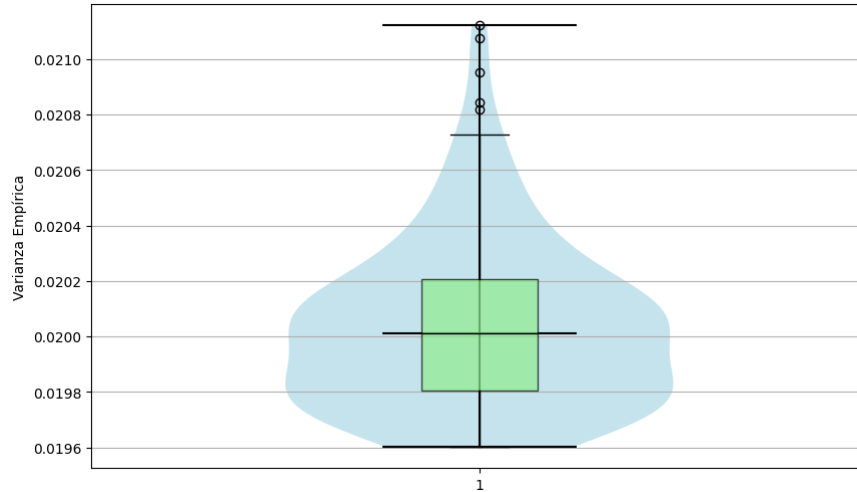


Figura 4.52: Varianza empírica para 135°

4.3.3.5 Análisis para el ángulo 180°

Para este ángulo, se tienen los siguientes gráficos:

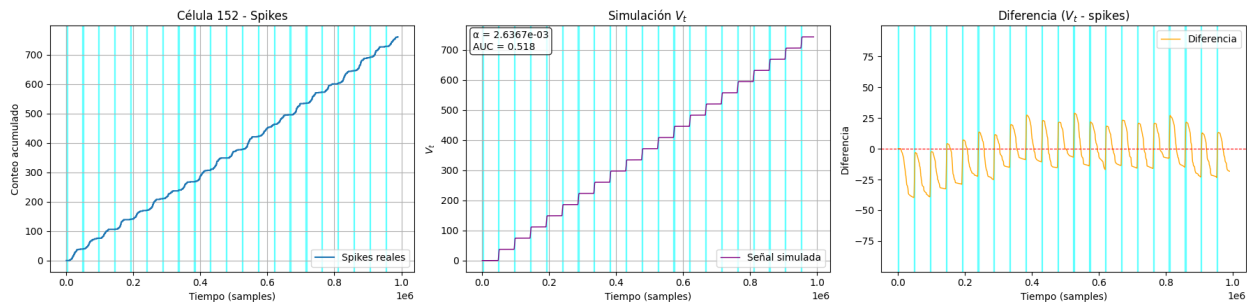


Figura 4.53: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 152

La Figura 4.53 muestra el comportamiento para la célula 152 del electrodo 186 y coordenada (6,13). Esta célula muestra una tasa de disparo estable y constante en el gráfico de spikes acumulados. En el gráfico de simulación V_t , la línea morada reproduce con buena aproximación la dinámica real, con un ajuste visual adecuado y parámetros $\alpha = 0.00263$ y $AUC = 0.518$, lo que sugiere un desempeño ligeramente superior al azar.

El gráfico de diferencias muestra oscilaciones alrededor de cero con amplitudes entre ± 25 y ± 30 unidades, indicando que el modelo sigue la tendencia general, aunque presenta errores acumulativos hacia el final del registro. Se observa un patrón cíclico donde el modelo subestima antes de un evento y luego se corrige. Esto refleja una buena sincronización global, pero con cierta imprecisión acumulativa en condiciones de alta actividad.

La célula 202 (electrodo 35 y posición (15,8)) muestra una tasa de disparo moderada, con una curva de spikes acumulados que crece de forma constante y escalonada, similar a otros patrones estables observados. Su actividad total es menor que la de la célula 152, lo que refleja una dinámica menos frecuente pero igualmente estable.

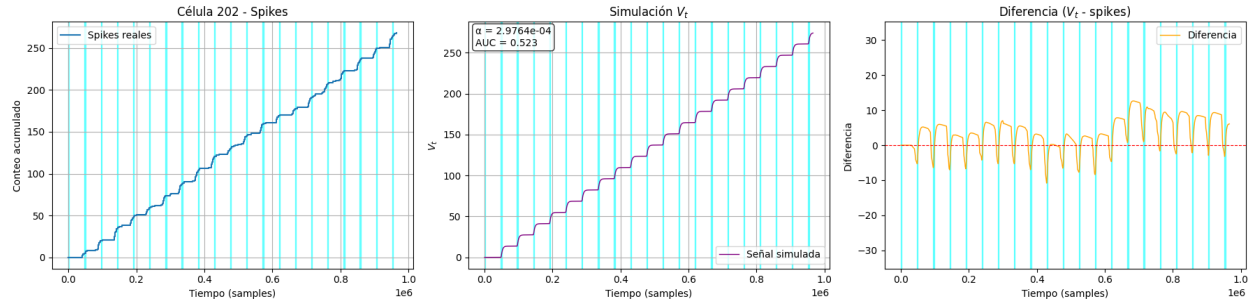


Figura 4.54: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 202

En el gráfico de simulación V_t , la línea morada reproduce con alta fidelidad la tendencia acumulativa de los spikes reales, con un ajuste fino y parámetro $\alpha = 0.000297$ y $AUC = 0.523$, lo cual indica un desempeño ligeramente superior al azar. El gráfico de diferencias muestra oscilaciones pequeñas, dentro del rango de -15 a $+10$ unidades, lo que evidencia una buena concordancia entre la simulación y los datos reales.

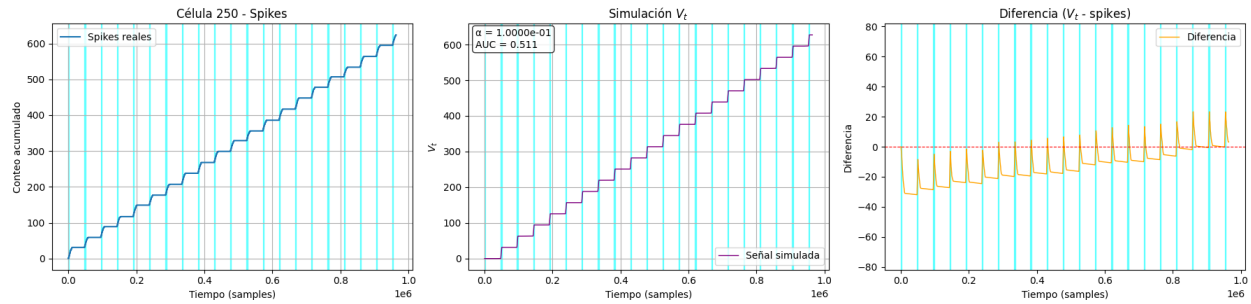


Figura 4.55: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 250

La célula 250 (electrodo 63 y coordenada (13,15)) destaca por su alta tasa de disparo, como se observa en el gráfico de spikes acumulados, con una curva muy densa y ascendente que refleja una actividad neuronal intensa y sostenida. En el gráfico de simulación, la línea reproduce visualmente la dinámica de alta frecuencia, aunque con un AUC de 0.511, lo cual indica una capacidad predictiva apenas superior al azar con el parámetro $\alpha = 0.1$.

El gráfico de diferencias muestra fluctuaciones amplias (-30 a $+20$ unidades), lo que sugiere dificultad del modelo para sincronizar con precisión los eventos individuales en condiciones de alta actividad. Aunque la línea amarilla tiende a regresar periódicamente a cero, presenta una tendencia negativa progresiva.

Pruebas de significancia estadística:

F	p -valor
2.432	0.0022

Cuadro 4.19: ANOVA para 180°

ρ	p -valor
-0.003	0.972

Cuadro 4.20: Spearman para 180°

Estos valores del Cuadro 4.19 indican una diferencia estadísticamente muy significativa. Esto significa

que se rechaza la hipótesis nula, concluyéndose que las diferencias observadas son efectos reales derivados de las condiciones experimentales evaluadas, como podrían ser distintas configuraciones del modelo o características de las células ganglionares.

Por otro lado del Cuadro 4.20, se obtiene el valor de ρ que refleja una relación prácticamente inexistente entre las variables analizadas. Mientras que el p -valor es mucho mayor que 0.05 (nivel de significancia pre-establecido), indicando que no hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula de independencia.

Estabilidad del modelo

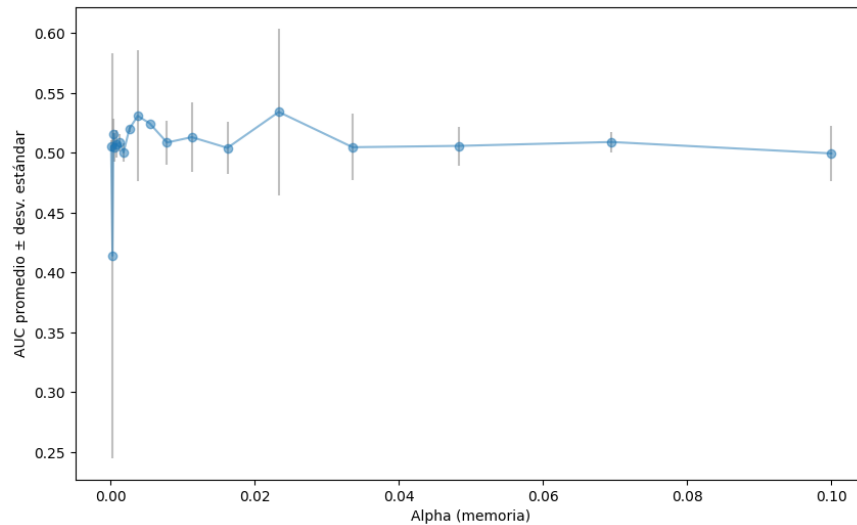


Figura 4.56: Estabilidad del modelo por valor de alpha para 180°

El AUC promedio se mantiene entre 0.50 y 0.55 para la mayoría de los valores de α . Las barras de error muestran que los valores muy bajos de α generan una alta inestabilidad, mientras que a partir de $\alpha \approx 0.01$, la desviación estándar disminuye significativamente. Un rango intermedio de α (entre 0.01 y 0.04) ofrece el mejor equilibrio entre rendimiento y estabilidad.

Análisis de varianza empírica y desviación estándar del error

Célula	Varianza empírica	Desviación estándar
152	0.020361	0.142693
202	0.019869	0.140957
250	0.020214	0.142177

Cuadro 4.21: Varianza y desviación estándar para 180°

El Cuadro 4.21 muestra la varianza empírica y la desviación estándar para las células 152, 202 y 250. Los valores de la varianza empírica son bajos y muy cercanos entre sí, oscilando entre 0.019869 y 0.020361. Esto sugiere una baja dispersión de los errores del modelo para estas células en esta dirección.

Consistentemente, las desviaciones estándar asociadas también son pequeñas, variando de 0.140957 a 0.142693.

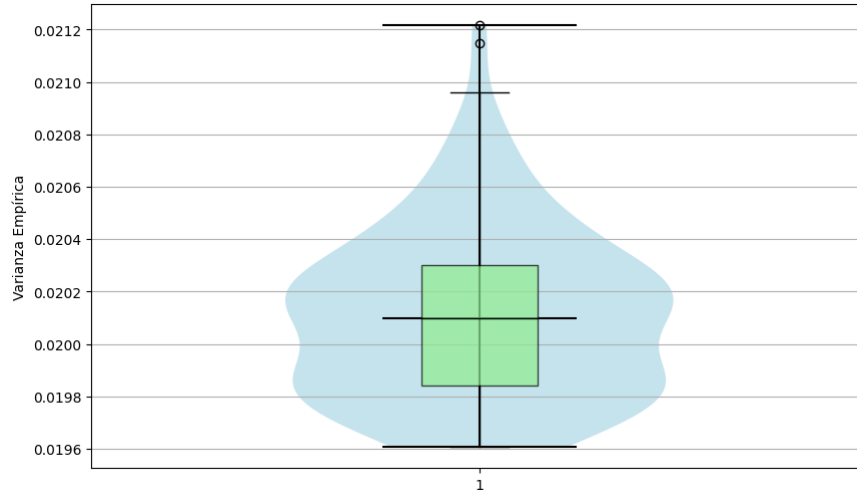


Figura 4.57: Varianza empírica para 180°

El boxplot de violín correspondiente al ángulo de 180° muestra que las varianzas empíricas están altamente concentradas, con la mayoría de los valores comprendidos entre 0.0196 y 0.0206. Esto sugiere que el modelo presenta un comportamiento muy consistente bajo esta condición de estimulación.

A pesar de que se identifican algunos valores atípicos con varianzas ligeramente superiores (entre 0.0209 y 0.0212), su cantidad es reducida y no afectan de manera significativa la interpretación general, la cual refleja una baja dispersión del error.

La mediana en 0.0201 y la reducida amplitud del rango intercuartil avalan la estabilidad del modelo, mientras que los datos de la tabla representan fielmente la distribución global.

4.3.3.6 Análisis para el ángulo 225°

Para este ángulo, se tienen los siguientes gráficos:

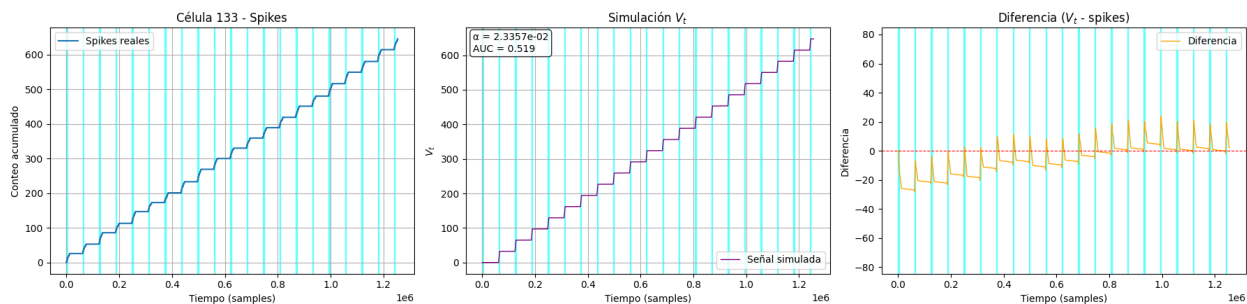


Figura 4.58: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 133

La célula 133 del electrodo 211 y coordenada (13,14) presenta una alta tasa de disparo, con una curva que asciende rápidamente y de forma constante, reflejando una actividad neuronal muy frecuente y sostenida. Mientras que en el gráfico de simulación V_t la línea morada reproduce con buena aproximación la dinámica acumulativa observada, con parámetros $\alpha = 0,0233$ y $AUC = 0.519$, lo cual indica un desempeño ligeramente superior al azar.

El gráfico de diferencias muestra oscilaciones entre -30 y $+25$ unidades, con un patrón cíclico donde el modelo subestima antes de cada evento real y luego se ajusta. Además se observa una tendencia positiva progresiva, lo que sugiere una subestimación acumulada del número total de spikes a medida que avanza el registro.

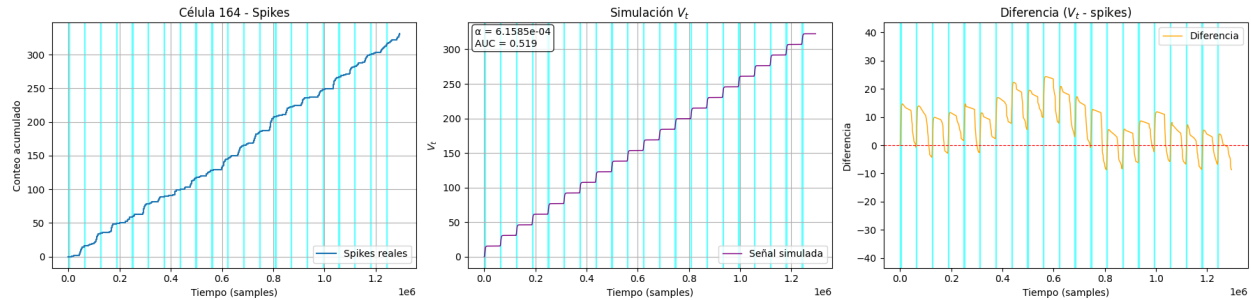


Figura 4.59: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 164

La célula 164 del electrodo 111 y posición (13,15) muestra una tasa de disparo moderada, con una curva de spikes acumulados que crece de forma constante y escalonada, similar al comportamiento observado en la célula 202 del ángulo 180 (Figura 4.54).

Por otro lado, en el gráfico de simulación la línea morada reproduce con alta fidelidad la tendencia acumulativa de los spikes reales, con parámetros $\alpha = 0.000158$ y $AUC = 0.519$ lo cual indica un desempeño ligeramente superior al azar.

El gráfico de diferencias muestra oscilaciones pequeñas, dentro del rango de -10 a $+20$ unidades, lo que evidencia una buena concordancia entre la simulación y los datos reales. Además, no se observa una tendencia significativa a lo largo del tiempo.

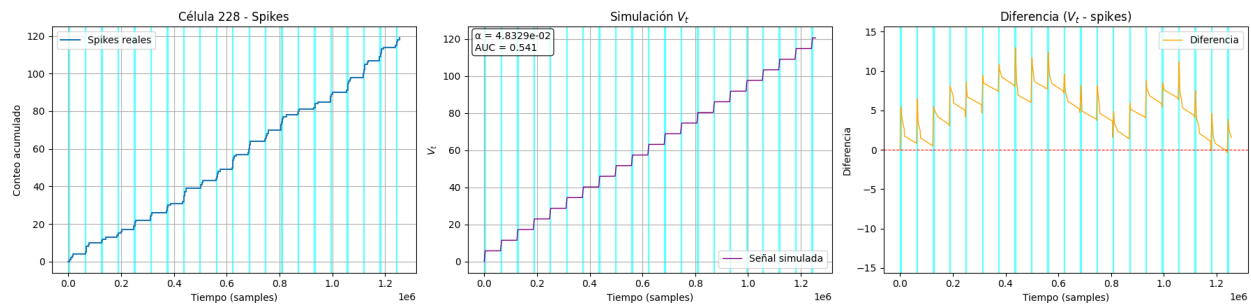


Figura 4.60: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 228

La célula 228 (electrodo 88 y coordenada (7,2)) muestra una tasa de crecimiento moderada, con una curva de spikes acumulados que progresa de forma lineal y constante, similar al patrón observado en la célula 164 (Figura 4.59). Aunque su actividad total es menor que las otras dos células analizadas, su dinámica refleja una respuesta neuronal estable y regular.

En el gráfico de simulación, la línea reproduce con gran precisión la tendencia acumulativa de los spikes reales, con parámetros $\alpha = 0.00483$ y $AUC = 0.541$, siendo este último el más alto entre las células de este grado.

El gráfico de diferencias muestra oscilaciones muy contenidas, dentro del rango de 0 a $+10$ unidades, lo cual indica una alta concordancia entre la simulación y los datos reales. No hay presencia de una

tendencia clara en el tiempo observado, pero el modelo tiende a sobrestimar los saltos de spikes, por ello la línea amarilla no atraviesa el cero mayormente.

Pruebas de significancia estadística:

F	p - valor
1.391	0.143

Cuadro 4.22: ANOVA para 225°

ρ	p - valor
0.351	0.0000024

Cuadro 4.23: Spearman para 225°

Estos valores del Cuadro 4.22 indican que no existe una diferencia significativa entre las medias de los grupos comparados. Al tener un p - valor mayor al nivel de significancia establecido significa que no se puede rechazar la hipótesis nula, entonces puede ser que las variaciones observadas podrían deberse al azar.

En relación con el Cuadro 4.23, el valor del coeficiente ρ refleja una correlación positiva débil a moderada. Además dado el p - valor extremadamente bajo, indica que la relación observada es significativa.

Estabilidad del modelo

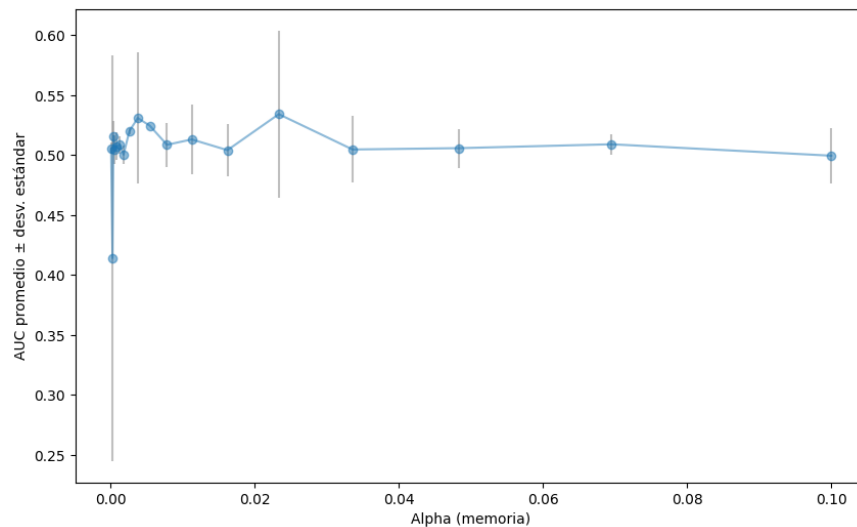


Figura 4.61: Estabilidad del modelo por valor de alpha para 225°

Para la Figura 4.61, el AUC promedio se mantiene entre 0.50 y 0.55, lo cual indica un rendimiento modesto pero ligeramente superior al azar. Este comportamiento es consistente con lo observado en los grados, mostrando que el modelo tiene cierta capacidad predictiva, aunque limitada.

Las barras de error de color gris revelan que los valores bajo de α generan una mayor inestabilidad, mientras que a partir de un $\alpha \approx 0.01$ la variabilidad disminuye considerablemente. En rango óptimo se encuentra entre 0.01 y 0.07, donde el modelo muestra una mayor robustez y menor dispersión.

Análisis de varianza empírica y desviación estándar del error

Célula	Varianza empírica	Desviación estándar
133	0.020089	0.141736
164	0.019854	0.140906
228	0.019693	0.140333

Cuadro 4.24: Varianza y desviación estándar para 225°

Los datos muestran una baja variabilidad en las varianzas empíricas (entre 0.019693 y 0.020089) y desviaciones estándar (entre 0.140333 y 0.141736), lo que indica un alto grado de precisión del modelo para las células 133, 164 y 228 analizadas en la dirección de 225°. La cercanía entre los valores sugiere que el modelo se comporta de manera consistente para estas células, sin diferencias significativas en su dispersión.

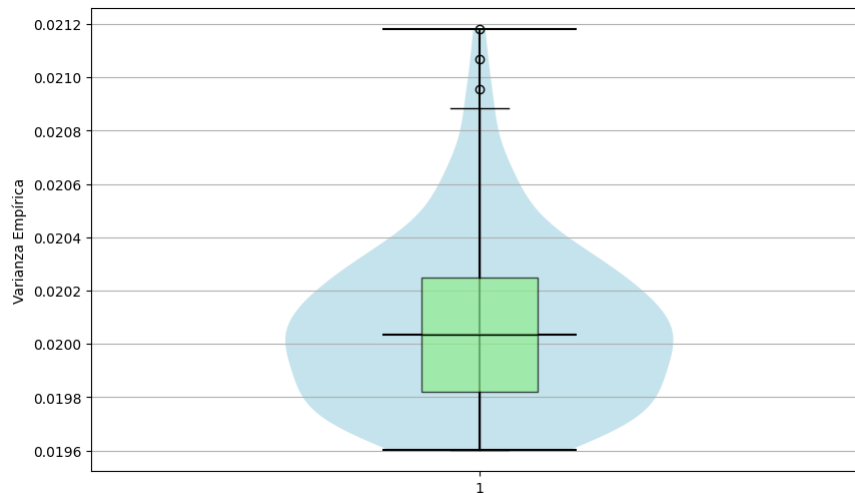


Figura 4.62: Varianza empírica para 225°

El gráfico de la Figura 4.62 refleja una distribución concentrada alrededor de 0.0200, con un rango intercuartil muy estrecho (aproximadamente de 0.0196 a 0.0204), confirmando la homogeneidad observada en la tabla. La presencia de algunos valores atípicos (hasta 0.0212) indica que, aunque la mayoría de las células tienen varianzas mínimas, existen casos excepcionales con una dispersión ligeramente mayor.

La coherencia entre el boxplot y la tabla (los valores tabulados caen en la zona de mayor densidad del violín) valida la robustez del modelo para 225°, con errores marginales y una alta repetibilidad.

4.3.3.7 Análisis para el ángulo 270°

Para este ángulo, se tienen los siguientes gráficos:

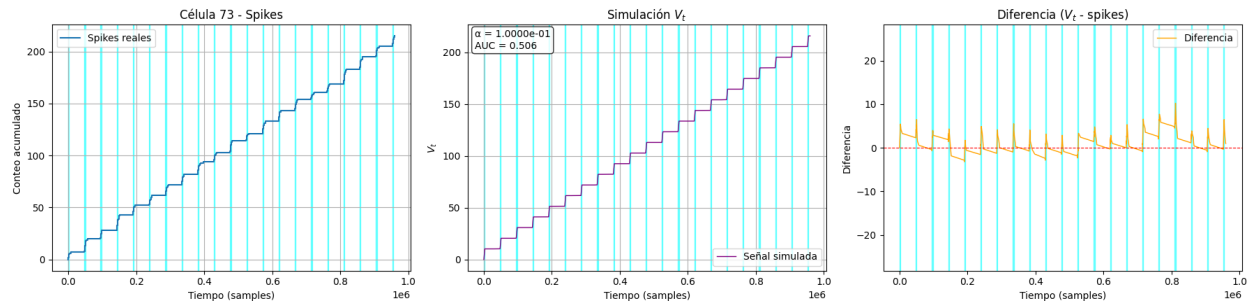


Figura 4.63: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 73

La célula 73 (electrodo 182 y coordenada (7,2)) muestra una tasa de crecimiento moderada y estable, con una curva de spikes acumulados que progresa de forma lineal y escalonada, lo cual indica una actividad regular durante el periodo observado.

Mientras que, la línea del gráfico de simulación muestra una buena aproximación de la dinámica acumulativa, aunque con transiciones mas suaves. Los parámetros obtenidos $\alpha = 0.1$ y $AUC = 0.506$ indican un desempeño ligeramente superior al azar.

Y el gráfico de diferencias, muestra oscilaciones pequeñas alrededor de 0, dentro del rango ± 5 unidades. Lo que refleja una buena concordancia entre la simulación y los datos reales. Las fluctuaciones están alineadas con los periodos de estimulación (líneas de color celeste), evidenciando la sobrestimación del modelo.

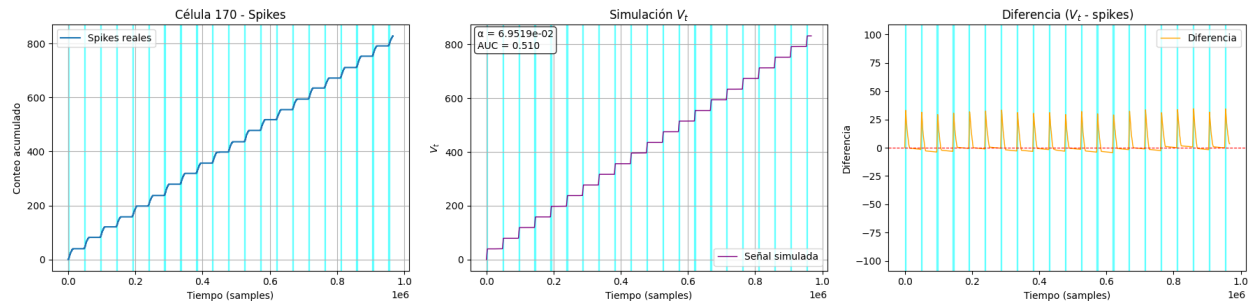


Figura 4.64: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 170

La célula 170 del electrodo 161 y en la posición (3,6) muestra una alta tasa de disparo, como se observa en el gráfico izquierdo de la Figura 4.64, reflejando una actividad neuronal intensa y sostenida. Mientras que en el gráfico de simulación V_t , la línea replica visualmente bien la dinámica de alta frecuencia, con parámetros $\alpha = 0.0695$ y $AUC = 0.510$, lo cual indica un desempeño ligeramente mejor que el azar y consistente con su capacidad de seguir patrones de alta actividad.

El gráfico de diferencias muestra oscilaciones entre 0 y 30. A pesar de un leve salto en los periodos de estimulación, la diferencia se estabiliza y se mantiene cerca de cero durante la mayor parte del tiempo. Este comportamiento sugiere un ajuste preciso del modelo.

La célula 187 (electrodo 112 y coordenadas (11,3)) de la Figura 4.65 presenta una tasa de disparo

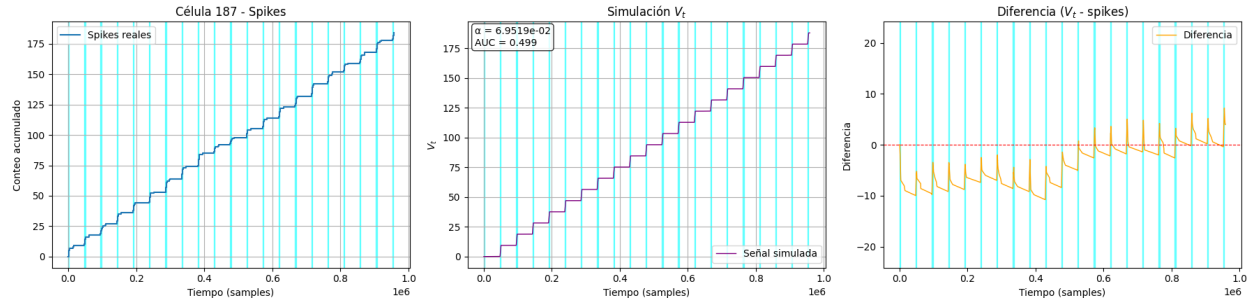


Figura 4.65: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 187

baja y progresa de forma constante, lo cual indica una actividad baja pero uniforme. En el gráfico de simulación la línea sigue de cerca la tendencia acumulativa observada, aunque con un AUC de 0.499, lo que sugiere un desempeño muy cercano al azar con $\alpha = 0.0695$.

El gráfico de diferencias muestra oscilaciones significativas entre ± 10 , donde el modelo subestima en cada periodo sin actividad y luego se ajusta en los estímulos (barras celestes). A pesar de esta corrección periódica, se observa una tendencia positiva progresiva.

Pruebas de significancia estadística:

F	p - valor
2.339	0.00235

Cuadro 4.25: ANOVA para 270°

ρ	p - valor
-0.053	0.489

Cuadro 4.26: Spearman para 270°

Estos valores del Cuadro 4.25, indican una diferencia estadísticamente muy significativa entre las medias de los grupos comparados. Al ser el p - valor considerablemente menor que el nivel de significancia establecido, se rechaza la hipótesis nula.

Por otro lado, la correlación de Spearman del Cuadro 4.26 resultó en un coeficiente $\rho = -0.053$ que refleja una relación prácticamente inexistente entre las variables analizadas. Y por el p - valor se muestra que no hay evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula de independencia.

Estabilidad del modelo

La Figura 4.66 muestra que el AUC promedio fluctúa entre 0.475 y 0.525, seguido de una caída significativa alrededor de α entre 0,02 y 0.03. Para valores mayores de α , el AUC vuelve a estabilizarse alrededor de 0.50 a 0.52, indicando un desempeño mejor.

Las barras de error, que representan la desviación estándar del AUC , muestran alta inestabilidad para valores muy bajos de α , como se ha visto en otros grados. Además, se detecta una segunda región de inestabilidad alrededor de $\alpha = 0.02$, coincidiendo con el mínimo del AUC .

Para $\alpha > 0.03$, la variabilidad disminuye considerablemente, lo que sugiere mayor fiabilidad. Por tanto, aunque el mejor rendimiento no es alto, se recomienda usar valores de α superiores a 0.03 para lograr una mayor estabilidad y consistencia en las predicciones del modelo bajo este grado de estimulación.

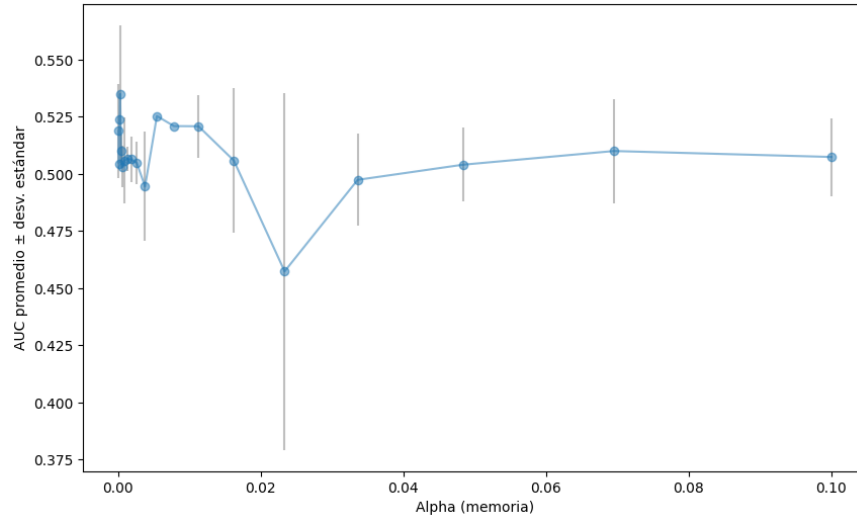


Figura 4.66: Estabilidad del modelo por valor de alpha para 270°

Análisis de varianza empírica y desviación estándar del error

Célula	Varianza empírica	Desviación estándar
73	0.019816	0.140769
170	0.020415	0.142880
187	0.019789	0.140672

Cuadro 4.27: Varianza y desviación estándar para 270°

Los datos muestran una ligera mayor variabilidad en comparación con los resultados a 225°, particularmente en la célula 170 (varianza de 0.020415 y desviación estándar 0.142880), que se desvía de las otras dos células (73 y 187, con varianzas similares a 0.0198). Esto sugiere que, aunque la mayoría de las células mantienen una dispersión baja y consistente (similar a 225°), existen casos específicos como la célula 170 donde el modelo presenta una mayor incertidumbre.

El boxplot de violín para 270° de la Figura 4.67 muestra una concentración de varianzas alrededor de 0.01975 a 0.0205, con una cola superior más extendida que en 225°, lo que indica mayor dispersión en algunos casos, como el de la célula 170, cuyo valor se ubica cerca del límite superior del rango intercuartil.

Aunque se observan valores atípicos extremos, la mediana del error es ligeramente más alta (cerca de 0.02025), lo cual sugiere una leve disminución en la homogeneidad del ajuste respecto a otros ángulos, especialmente en ciertas células.

Esto implica que, si bien el modelo mantiene una buena precisión general, su estabilidad es ligeramente menor en 270° comparado con 225°, destacando la importancia de analizar posibles factores como la ubicación espacial o características específicas de las células para mejorar su robustez.

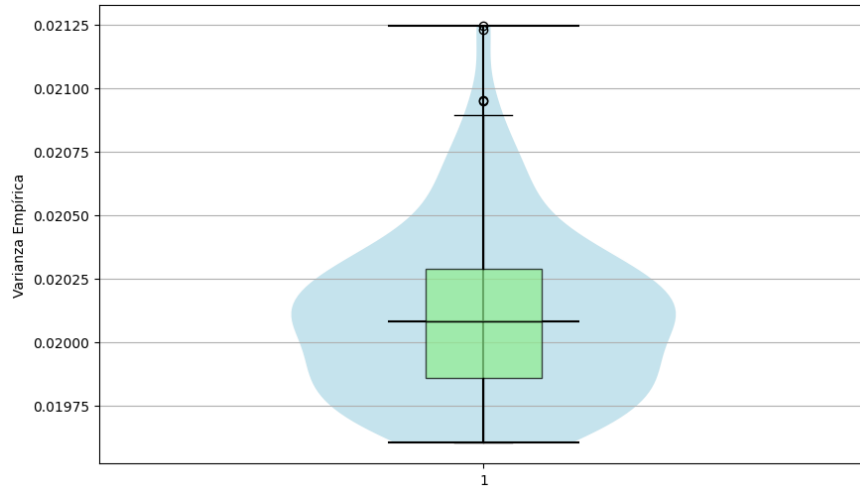


Figura 4.67: Varianza empírica para 270°

4.3.3.8 Análisis para el ángulo 315°

Para este ángulo, se tienen los siguientes gráficos:

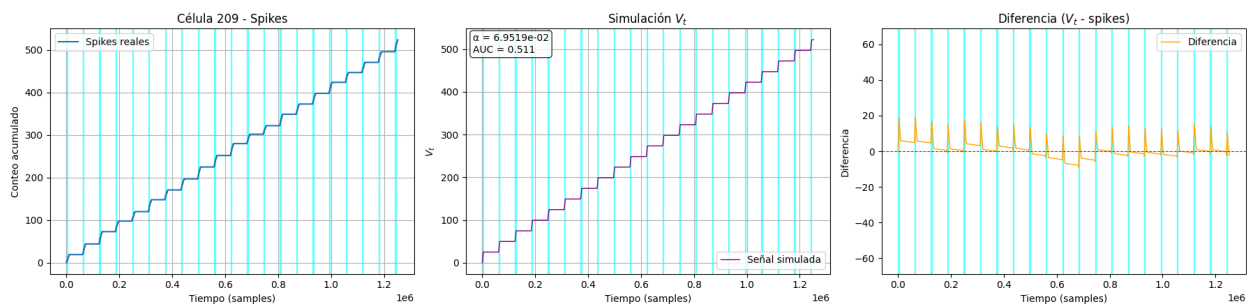


Figura 4.68: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 209

La célula 209 del electrodo 137 con la coordenada (3,9) de la Figura 4.68 muestra una tasa de disparo moderada y estable, con una curva de spikes acumulados que progresa de forma lineal y escalonada, lo cual indica una actividad neuronal regular durante el registro. Mientras que el gráfico de simulación reproduce con buena aproximación la dinámica acumulativa de los spikes reales, con parámetros $\alpha = 0.0695$ y $AUC = 0.511$, que mantiene un desempeño ligeramente superior al azar.

El gráfico de diferencias, muestra oscilaciones pequeñas alrededor de cero, dentro del rango de -10 a $+20$ unidades, lo que sugiere una buena concordancia entre la simulación y los datos reales. Las fluctuaciones están alineadas con los momentos del estímulo (barras celestes), indicando que el modelo genera más spikes en el tiempo.

La célula 215 (electrodo 215 y coordenada (11,12)) muestra una tasa de disparo moderada y estable, con una curva de spikes acumulados que progresa de forma lineal y más suave. En el gráfico de simulación V_t , sigue visualmente bien la dinámica real, aunque con un AUC de 0.499, lo que sugiere un desempeño muy cercano al azar con el parámetro $\alpha = 0.1$.

El gráfico de diferencias muestra oscilaciones entre ± 10 unidades, con una tendencia inicialmente

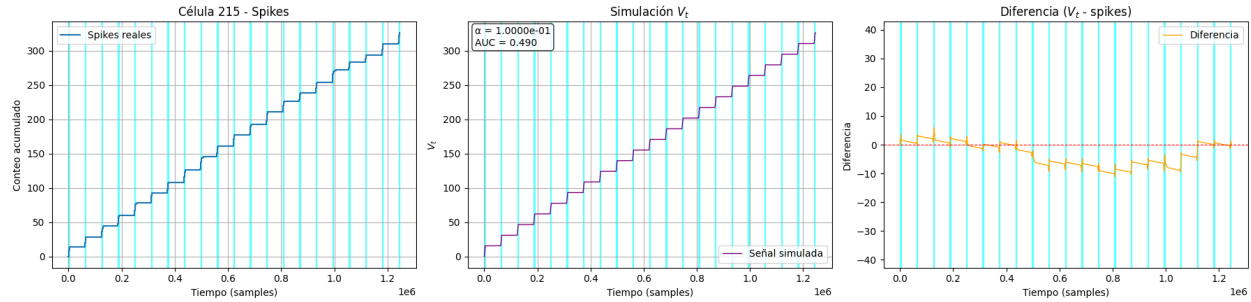


Figura 4.69: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 215

descendente y a partir del tiempo 0.8 creciente. Esto indica que el modelo subestima progresivamente el número total de spikes, especialmente hacia el final del registro y a partir del tiempo 0.8 comienza a poco a sobrestimar.

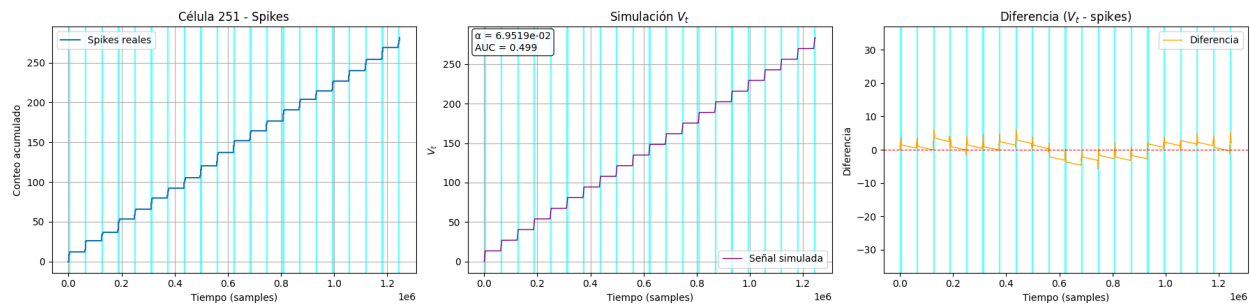


Figura 4.70: Comparación entre la señal real y la simulación del modelo para la célula 251

La célula 251 del electrodo 63 con la coordenana (13,15) de la Figura 4.70 muestra una tasa de disparo moderada y estable, similar a la célula 209 d la Figura 4.68. Mientras que la línea morada del gráfico de simulación reproduce visualmente bien la dinámica acumulativa de los spikes reales, aunque con un AUC de 0.499, lo cual indica un desempeño muy cercano al azar ($\alpha = 0.0695$).

Finalmente, el gráfico de diferencias muestra oscilaciones pequeñas, dentro del rango de ± 5 unidades, lo que sugiere una buena concordancia general entre la simulación y los datos reales. No obstante, se observa una leve tendencia negativa entre el tiempo 0.5 a 1.0, indicando una subestimación acumulada por parte del modelo.

Pruebas de significancia estadística:

F	p - valor
0.581	0.915

Cuadro 4.28: ANOVA para 315°

ρ	p - valor
0.053	0.488

Cuadro 4.29: Spearman para 315°

Los valores de F y p del Cuadro 4.28 indican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los grupos comparados. Por lo tanto, no se puede rechazar la hipótesis nula, lo que sugiere que las variaciones observadas son producto del azar y no de efectos sistemáticos.

Mientras que, para el Cuadro 4.29, la correlación de Spearman resultó en un coeficiente $\rho = 0.053$, lo cual refleja una relación prácticamente inexistente entre las variables analizadas. Esto sugiere que, aunque el modelo puede reproducir tendencias generales, no logra capturar una relación consistente en el orden temporal de los eventos individuales para 315 grados de estimulación.

Estabilidad del modelo

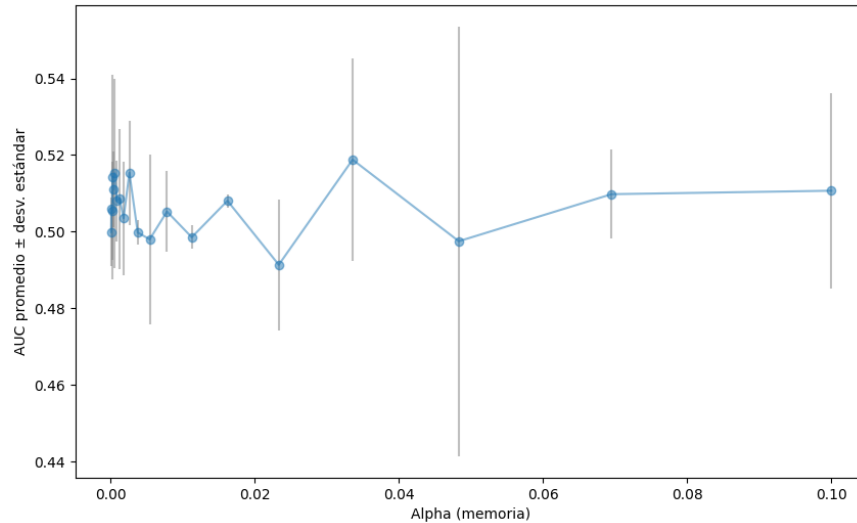


Figura 4.71: Estabilidad del modelo por valor de alpha para 315°

La Figura 4.71 muestra cómo el parámetro α influye en la estabilidad del modelo no Markoviano bajo condiciones de estimulación a 315°, evaluado mediante el *AUC*. El *AUC* promedio se mantiene entre 0.50 y 0.52 para la mayoría de los valores de α . Sin embargo, cerca de $\alpha = 0.025$, el *AUC* cae por debajo de 0.49, lo que indica un rendimiento inferior en ese punto.

Las barras de error, que representan la desviación estándar del *AUC*, muestran alta inestabilidad para valores muy bajos de α , como en otros grados analizados. A partir de $\alpha \approx 0.005$, la variabilidad disminuye considerablemente. Para valores mayores de α (entre 0.05 y 0.1), el modelo es más estable, con baja dispersión y *AUC* promedio cercano a 0.51, lo cual sugiere que este rango ofrece resultados más consistentes.

Análisis de varianza empírica y desviación estándar del error

Célula	Varianza empírica	Desviación estándar
209	0.019996	0.141408
215	0.019849	0.140885
251	0.019818	0.140776

Cuadro 4.30: Varianza y desviación estándar para 315°

Los datos revelan una alta consistencia en las varianzas empíricas (entre 0.019818 y 0.019996) y desviaciones estándar (entre 0.140776 y 0.141408) para las células analizadas (209, 215, 251) en 315°. Esta

estrecha variación, con diferencias mínimas entre células, indica que el modelo mantiene una precisión uniforme en esta dirección angular, similar o incluso mejor que en 225°.

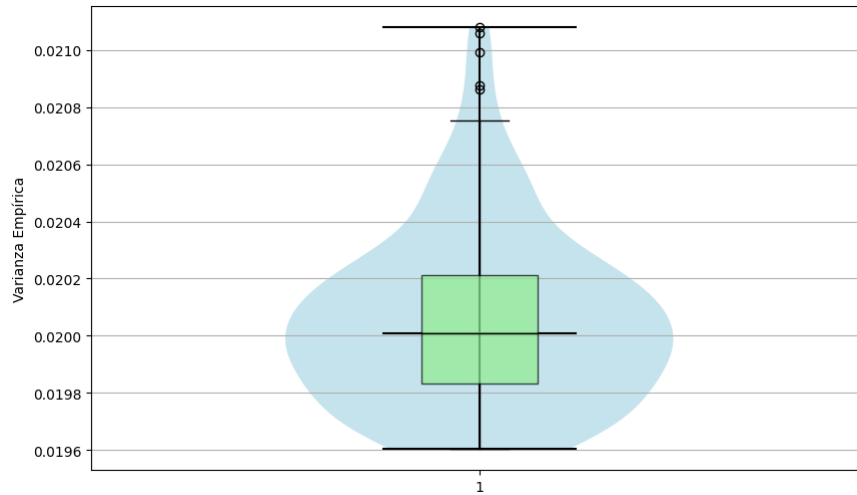


Figura 4.72: Varianza empírica para 315°

El boxplot de violín para 315° muestra una distribución estrecha y simétrica, con alta densidad alrededor de 0.0200, lo que refleja una baja dispersión del error en las simulaciones realizadas bajo este ángulo.

La caja intercuartil es muy compacta (0.0198 a 0.0202) y se observan algunos valores atípicos, pero no significativos (ver Cuadro 4.31), lo cual indica un comportamiento homogéneo del modelo entre todas las células analizadas en esta dirección angular.

Además, los valores tabulados coinciden con la zona de mayor densidad del violín, reforzando la coherencia entre el análisis numérico y visual, y destacando a 315° como uno de los ángulos donde el modelo presenta mayor precisión y estabilidad.

4.3.3.9 Análisis de la Distribución del *AUC* por Ángulo de Estimulación

Para evaluar cuantitativamente la capacidad del modelo para reproducir la actividad neuronal en distintos contextos espaciales se analizó la distribución del Área Bajo la Curva (*AUC*) en función del ángulo de estimación. Los resultados se visualizan mediante un gráfico de boxplot, presentado en la Figura 4.73, donde cada boxplot muestra la distribución de los valores de *AUC* para cada ángulo de estimación.

En la mayoría de los ángulos la mediana se sitúa consistentemente alrededor de 0.50 a 0.52. Esto puede considerarse, que en promedio, la capacidad del modelo para distinguir entre momentos de ocurrencia de spikes reales y la simulación es ligeramente superior a una clasificación aleatoria ($AUC = 0.50$). También, indica que el rendimiento promedio del modelo no parece estar fuertemente influenciado por el ángulo de estimación aplicado a las células.

Por otro lado, el tamaño de las cajas es relativamente estrecho para la mayoría de los ángulos, es significa que la mayoría de los valores de *AUC* se agrupan de forma compacta alrededor de la mediana. Esto indica una consistencia en el rendimiento del modelo dentro de cada ángulo de estimulación, lo cual es deseable.

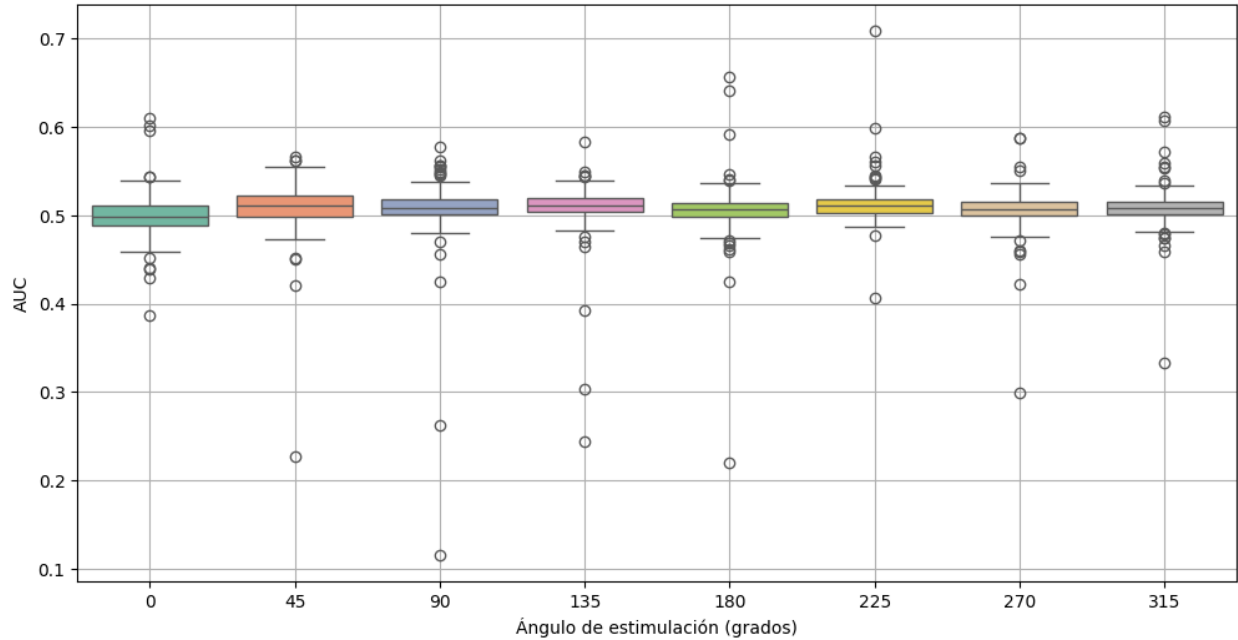


Figura 4.73: Distribución de AUC por ángulo de estimulación

Se observa una presencia significativa de valores atípicos (representados por círculos grises) en casi todos los ángulos. Estos valores se extienden tanto por debajo como por encima del rango intercuartil, mayormente por debajo.

- La presencia de *AUCs* atípicamente bajos sugiere que para ciertas células o repeticiones experimentales, el modelo tuvo un rendimiento considerablemente peor que el azar. Esto podría deberse a características específicas de la actividad neuronal de esas células o a condiciones de ruido particulares que el modelo no pudo manejar adecuadamente.
- Por otro lado, la existencia de *AUCs* atípicamente altos indica que, en algunos casos, el modelo logró una capacidad discriminativa notablemente buena. Estos casos podrían representar condiciones óptimas de ajuste del modelo o células con patrones de spikes más predecibles para el algoritmo convolucional.

Para evaluar formalmente la existencia de diferencias significativas entre las medias de los grupos o condiciones estudiadas, se realizó un Análisis de Varianza (ANOVA). Los resultados obtenidos son los siguientes, considerando un nivel de significancia de 0.05.

$$F = 3.046, \quad p\text{-valor} = 0.00348$$

El valor de $F = 3.046$ con un p -valor asociado de 0.00348 indica que existe una diferencia estadísticamente muy significativa entre las medias de al menos dos de los ángulos. Dado que el p -valor es considerablemente menor que el nivel de significancia preestablecido, se rechaza la hipótesis nula con alta confianza. Esto implica que las diferencias observadas en las medias no son atribuibles al azar, sino que representan efectos reales y sustanciales de las variables o factores en estudio.

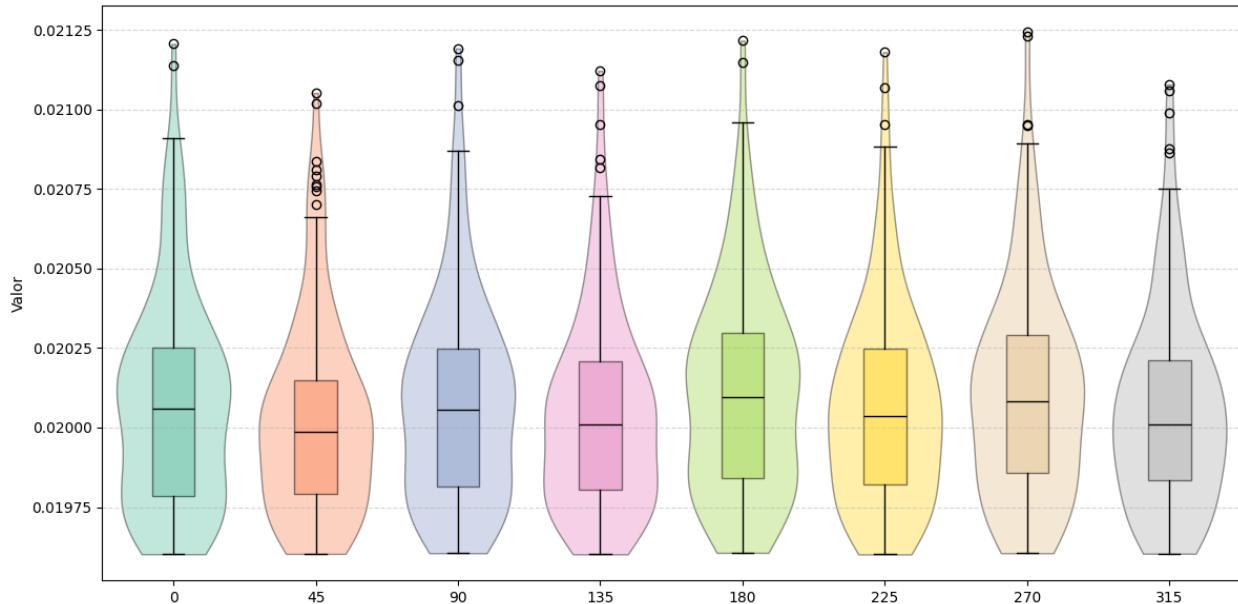


Figura 4.74: Distribución de Varianza por ángulo de estimación

La Figura 4.74 presenta los diagramas combinados de caja y violín que resumen la distribución de las varianzas del error entre los spikes reales y los simulados, obtenidas para todas las células bajo cada ángulo de estimulación. Este análisis tiene por objetivo evaluar la estabilidad y consistencia del modelo no Markoviano con memoria a través de una medida de ajuste temporal directa.

En términos generales, se observa que la forma de las distribuciones es notablemente similar entre todos los ángulos evaluados, con medianas agrupadas en torno a un valor central cercano a 0.0200 y rangos intercuartil comparables. Esta regularidad sugiere que el modelo mantiene un desempeño homogéneo a lo largo de las distintas direcciones del estímulo, lo que es coherente con la hipótesis de que la dinámica interna de las células ganglionares presenta una respuesta robusta frente a rotaciones del patrón visual.

Además, el contorno suavizado del violín permite visualizar la densidad de ocurrencia de varianzas dentro de cada grupo, mostrando una distribución unimodal y simétrica en la mayoría de los casos, sin colas extendidas ni asimetrías marcadas.

No obstante, al inspeccionar con mayor detalle cada ángulo, se pueden destacar algunas diferencias sutiles. Por ejemplo, los ángulos 45°, 180° y 225° presentan una ligera elevación en la mediana respecto a otros ángulos como 135° y 315°, lo que podría indicar una mayor dificultad del modelo para ajustar la actividad neuronal frente a ciertos patrones de entrada.

Además, aunque los bigotes de los boxplots se extienden de manera similar entre grupos, algunos ángulos como 270° y 315° exhiben mayor cantidad de observaciones cercanas al límite superior, lo que se traduce en mayor frecuencia de células con errores más elevados. Estas observaciones no implican una deficiencia del modelo, pero sí motivan una investigación más profunda sobre posibles correlaciones entre el ángulo de estimulación y el tipo de célula o región retiniana involucrada.

Ángulo	Célula	Varianza	Desv. Estándar	Significativo (Grubbs)	Z-score
0	94	0.0211309	0.145365	No	3.16
0	121	0.0211941	0.145582	No	3.35
45	18	0.0207479	0.144041	No	2.32
45	94	0.021052	0.145093	No	3.3
45	100	0.020811	0.14426	No	2.52
45	113	0.0207879	0.14418	No	2.45
45	121	0.0210226	0.144992	No	3.2
45	130	0.0208361	0.144347	No	2.6
45	144	0.0207661	0.144104	No	2.37
45	199	0.0207563	0.144071	No	2.34
90	94	0.021184	0.145547	No	3.42
90	113	0.0210151	0.144966	No	2.9
90	121	0.0211492	0.145428	No	3.31
135	94	0.0211043	0.145273	No	3.44
135	100	0.020952	0.144748	No	2.95
135	121	0.0210753	0.145173	No	3.35
135	144	0.0208478	0.144388	No	2.61
180	94	0.0211694	0.145497	No	3.22
180	121	0.0212162	0.145658	No	3.36
225	94	0.021185	0.145551	No	3.57
225	100	0.0209541	0.144755	No	2.83
225	121	0.0210694	0.145153	No	3.2
270	94	0.0212246	0.145687	No	3.38
270	100	0.0209516	0.144747	No	2.56
270	121	0.021231	0.145709	No	3.4
270	130	0.0209491	0.144738	No	2.55
315	94	0.0210591	0.145118	No	3.2
315	100	0.0209903	0.144488	No	2.98
315	121	0.0210694	0.145153	No	3.23
315	130	0.0208766	0.144487	No	2.62
315	144	0.0208632	0.14441	No	2.57

Cuadro 4.31: Valores atípicos significativos detectados en varianzas por ángulo

Complementando este análisis gráfico, el Cuadro 4.31 muestra los valores de varianza más altos detectados para cada ángulo. Para cada célula, se incluyen la varianza, su desviación estándar, el valor de Z-score correspondiente, y el resultado del test de Grubbs aplicado para detección de valores atípicos.

A pesar de que varios Z-scores superan el umbral común de 3.0, los cuales pueden ser vistos como candidatos a outliers, ninguno de los casos fue identificado como un valor atípico significativo bajo el criterio estadístico de Grubbs. Este hallazgo indica que las observaciones más extremas siguen siendo consistentes con la dispersión de los datos, reforzando la validez del modelo y descartando la existencia de células con comportamiento anormal.

En conjunto, los resultados presentados en esta sección indican que el modelo convolucional con memoria logra un ajuste estable y razonablemente preciso del comportamiento neuronal real, con un rendimiento comparable entre distintas condiciones experimentales. La baja varianza global, la consistencia entre grupos y la ausencia de outliers estadísticamente significativos aportan evidencia empírica a favor de la

validez de la hipótesis H3. Este comportamiento robusto sugiere que el modelo tiene potencial para ser utilizado como base para análisis más complejos de predicción y clasificación de patrones de respuesta neuronal ante estímulos visuales controlados.

Capítulo 5

Conclusión

Esta tesis tiene como objetivo central modelar matemáticamente la dinámica de fotorecepción en la retina de ratones, específicamente en las células ganglionares, bajo distintos ángulos de estimulación visual. El propósito central fue realizar un análisis inferencial y una simulación de procesos para caracterizar esta dinámica, evaluando la capacidad de diferentes modelos estocásticos para representar la actividad neuronal observada. A través de este trabajo, se busca identificar si los modelos tradicionales basados en procesos sin memoria (como los procesos de Markov) son suficientes para describir esta compleja dinámica o si es necesario incorporar estructuras con memoria explícita.

El problema abordado es relevante no solo por su interés teórico en la modelación estocástica de sistemas biológicos, sino también por sus posibles aplicaciones clínicas, como el desarrollo de prótesis retinianas más eficaces para diagnósticos tempranos de enfermedades neurodegenerativas. Esta investigación profundiza en estas cuestiones mediante un análisis secuencial de hipótesis y la implementación de un modelo no Markoviano basado en kernels convolucionales con memoria.

5.1. Principales Hallazgos

Los principales resultados obtenidos durante esta investigación se resumen en:

- Hipótesis H1 (Sistema sin memoria): La primera hipótesis, que postulaba que los tiempos entre eventos de activación neuronal podrían ser modelados por una distribución exponencial, fue consistentemente rechazada. Los análisis de distribución de tiempos inter-evento, complementados con pruebas de bondad de ajuste como Kolmogorov-Smirnov y Anderson-Darling, mostraron desviaciones significativas de la distribución exponencial, particularmente en las colas, indicando que la dinámica retiniana no es un proceso de Poisson simple y, por lo tanto, exhibe propiedades de memoria.
- Hipótesis H2 (Procesos censurados): Ante el rechazo de H1, se exploró si la eliminación del 5% de los valores extremos en los tiempos inter-evento permitiría que el sistema se ajustara a un proceso sin memoria. Aunque esta manipulación visualmente mejoró la aproximación en histogramas y QQ-plots (ver Figura 4.2.1), las pruebas estadísticas rechazaron nuevamente la hipótesis nula. Esto demostró que las características de memoria son intrínsecas a la dinámica y no pueden ser eliminadas simplemente mediante la exclusión de datos atípicos, lo que refuerza la complejidad del sistema.

- Hipótesis H3 (Modelo con memoria): El modelo tipo Langevin con memoria, mostró un desempeño prometedor pero variable. Los valores de *AUC*, que miden la capacidad predictiva del modelo para distinguir entre spikes reales y simulados, se situaron en un rango de 0.50 a 0.52 en la mayoría de los ángulos. Esto indica una mejora marginal sobre una clasificación aleatoria, pero revela que el modelo no alcanza un poder predictivo elevado. El ANOVA sobre las medias de *AUC* por ángulo confirmó diferencias estadísticamente significativas, sugiriendo que el rendimiento del modelo es sensible a la orientación del estímulo.

Las visualizaciones de las diferencias entre la señal simulada y los spikes reales a menudo revelaron errores acumulativos o desajustes temporales, evidenciando que, si bien el modelo logra capturar la tendencia general, la precisión fina en la temporalidad y magnitud de los eventos aún requiere mejoras. La presencia de valores atípicos, aunque no estadísticamente significativos según Grubbs, induce una heterogeneidad en la respuesta de las células.

- Valores de α : El parámetro α demostró ser crucial para la estabilidad del modelo propuesto. Valores muy bajos de α generaron un comportamiento inestable, mientras que valores intermedios (entre 0.01 y 0.07) ofrecieron el mejor equilibrio entre capacidad predictiva y consistencia temporal.
- Varianza empírica y desviación estándar del error: Estos resultados mostraron una dispersión muy baja del error en la mayoría de los casos, lo cual respalda la robustez del modelo en condiciones controladas. Sin embargo, en algunas células con alta actividad neuronal (por ejemplo, célula 170 en 270°), se observó una mayor subestimación acumulada, sugiriendo límites en la precisión temporal bajo ciertas condiciones.
- ANOVA y correlación de Spearman: Estas pruebas revelaron variaciones significativas entre grupos (según ANOVA en algunos grados), pero correlaciones débiles (Spearman), lo que reflejó que, si bien hay diferencias detectables entre configuraciones, la relación puntual entre la señal simulada y los spikes reales sigue siendo limitada.

Estos hallazgos son de gran relevancia para la neurociencia retiniana. El rechazo categórico de los modelos sin memoria indica que la actividad de las células ganglionares no es un proceso puramente aleatorio o independiente de eventos previos. La retina, como sistema biológico, integra información a lo largo del tiempo, y esta memoria es un componente intrínseco de su respuesta a los estímulos visuales. Este hecho sugiere que los modelos simplificados de dinámica neuronal pueden ser insuficientes para capturar la complejidad fisiológica.

La variabilidad observada en el rendimiento del modelo con memoria, incluso con un *AUC* moderado, implica que el kernel convolucional propuesto, si bien conceptualmente válido, podría no estar capturando todos los matices de la dinámica. Las diferencias en el rendimiento entre ángulos de estimulación y la presencia recurrente de ciertas células como outliers (aunque no estadísticamente significativas con Grubbs) podrían indicar la existencia de subtipos neuronales con características de respuesta distintas o sensibilidades particulares a la dirección del estímulo. Esto se alinea con estudios previos que sugieren la heterogeneidad funcional de las células ganglionares [JGSH18].

Estos resultados refuerzan la necesidad de modelos que no solo incluyan memoria, sino que también sean capaces de adaptarse a las particularidades de diferentes poblaciones neuronales o condiciones de estímulo. La varianza consistentemente baja del error del modelo en todos los ángulos, como se observa en los boxplots de violín (Figura 4.74), aunque con ciertos valores atípicos (Cuadro 4.31), es un indicador de que, a un nivel general, la dispersión del error es controlada, lo que es positivo para la consistencia, pero invita a indagar por qué ciertas células se desvían ligeramente.

5.2. Aportes y limitaciones

Este trabajo contribuye al campo desde tres dimensiones fundamentales:

1. Metodológico: Se implementó un modelo tipo Langevin con memoria, que representa un avance metodológico en la modelación de la dinámica neuronal retiniana. Este enfoque permite incorporar la historia pasada del estímulo en la predicción de la actividad celular, lo cual mejora la capacidad explicativa respecto a modelos tradicionales.
2. Computacional: Se construyeron herramientas computacionales en Python/Google Colab para:
 - Simular trayectorias del potencial interno V_t .
 - Comparar resultados experimentales y simulados.
 - Realizar análisis estadísticos y gráficos comparativos (boxplots, gráficos de diferencias).
3. Científico - práctico: Los resultados sugieren que ciertos ángulos de estimulación permiten un ajuste más preciso del modelo, lo cual podría tener aplicación directa en el diseño de estímulos óptimos para prótesis visuales. Además, el análisis estadístico detallado de varianzas y errores establece criterios claros para evaluar modelos similares en otros contextos neuronales.

Aunque este trabajo presenta avances significativos en la modelación no Markoviana de la dinámica en células ganglionares retinianas, también enfrenta ciertas limitaciones que deben reconocerse para contextualizar adecuadamente los resultados.

Una primera limitación que se identifica se encuentra en la naturaleza de los datos experimentales. Los registros de actividad neuronal utilizados provienen de un único espécimen hembra, lo cual restringe la generalización de los hallazgos a una sola muestra biológica. Esto implica que las conclusiones obtenidas podrían estar influenciadas por características específicas del genotipo o estado fisiológico de este individuo, y no necesariamente reflejar el comportamiento promedio de su especie o género. Para superar esta limitación, futuros estudios deberían incluir múltiples ejemplares bajo condiciones controladas, permitiendo una evaluación más robusta y estadísticamente válida de la variabilidad interindividual.

Otra restricción está relacionada con la estructura del modelo propuesto en H3. Aunque el modelo con memoria basado en un kernel convolucional logró reproducir visualmente las tendencias acumulativas de los spikes reales, mostró limitaciones en la sincronización precisa de eventos puntuales, especialmente en células con alta tasa de disparo. Esto sugiere que el modelo actual puede no capturar completamente las dinámicas temporales finas ni las adaptaciones rápidas al estímulo, posiblemente debido a una estructura funcional demasiado simple o a la ausencia de componentes no lineales o espaciales.

Además, la implementación computacional del modelo, aunque eficiente para el análisis individualizado de celdas, resulta costosa en tiempo de ejecución cuando se escala a toda la matriz de electrodos. La simulación del potencial interno V_t para múltiples ángulos y cientos de células implica un costo computacional considerable, lo cual limita su uso en tiempo real o en escenarios clínicos donde se requiere rapidez de respuesta.

Por último, el análisis estadístico se centró principalmente en pruebas de bondad de ajuste y correlación puntual entre simulación y datos reales, sin explorar en profundidad aspectos como la posible heterogeneidad en la respuesta celular según ubicación espacial dentro de la retina o diferencias en la sensibilidad a distintos tipos de estímulo visual. Esto limita la capacidad de adaptar el modelo a las particularidades de cada tipo de célula ganglionar.

En conjunto, estas limitaciones no invalidan los resultados obtenidos, sino que ofrecen una base sólida para mejorar y extender el modelo hacia versiones más sofisticadas y escalables, como se discute en la sección de proyecciones futuras.

5.3. Proyecciones futuras

A partir de los resultados obtenidos, se proponen las siguientes direcciones de investigación futura:

- Optimización y Extensión del Modelo Convolutacional:

Se propone explorar nuevas formas de kernel convolutacional más complejas que la exponencial simple, como combinaciones de exponenciales, kernels gaussianos o kernels aprendidos a partir de los datos, que puedan capturar mejor la no-linealidad y las dinámicas temporales de la retina.

Por otro lado, desarrollar un modelado más explícito del ruido biológico y su influencia en la variabilidad observada, distinguiendo entre ruido intrínseco de la célula y ruido en la señal.

- Validación y Generalización:

De la misma forma, se puede ampliar la validación del modelo a una mayor variedad de estímulos visuales (ver Sección 2.2.4) para probar su robustez y capacidad de predicción en un entorno más ecológico. Además, se sugiere incorporar un mayor número de animales de la misma especie, lo que permitiría analizar variaciones asociadas a factores biológicos como la edad, el sexo o el genotipo, tal como se presentó en la Sección 2.2.

En definitiva, esta tesis demostró que la fotorecepción en la retina trasciende los modelos sin memoria, revelando una dinámica rica en dependencias temporales. Es decir, representa un paso sólido hacia la comprensión de la dinámica neuronal en la retina desde un enfoque estocástico con memoria, validando su uso en simulaciones bajo diversos ángulos de estimulación.

Aunque aún quedan desafíos por superar, el modelo propuesto ofrece una base conceptual y computacional para futuras investigaciones en neurociencia matemática y aplicaciones médicas, destacando el valor de los enfoques interdisciplinarios en el estudio de sistemas biológicos complejos.

Apéndice A

Información de la célula			Conteo de spikes por ángulo							
Célula	Electrodo	Coordenada	0°	45°	90°	135°	180°	225°	270°	315°
18	156	(3,3)	1008	1148	956	1277	1118	1468	1095	1367
20	156	(3,3)	138	165	155	277	286	290	252	289
21	156	(3,3)	274	314	246	302	272	305	284	342
22	182	(5,10)	867	1147	852	1121	828	1193	951	1189
23	182	(5,10)	349	308	336	360	464	460	347	413
25	208	(2,15)	722	911	568	896	683	1067	845	1225
26	234	(4,9)	642	649	613	679	694	744	725	814
27	234	(4,9)	44	71	88	147	154	201	167	229
28	234	(4,9)	115	122	130	139	141	133	99	113
30	1	(10,9)	430	481	452	526	578	600	461	484
31	1	(10,9)	514	510	460	511	522	478	475	520
33	27	(13,13)	1155	1292	951	1132	836	846	604	799
34	27	(13,13)	527	648	475	655	468	582	425	550
35	27	(13,13)	379	624	416	643	539	680	438	649
36	53	(7,3)	36	60	105	129	102	90	58	43
37	53	(7,3)	332	626	535	638	519	526	241	363
39	79	(13,3)	528	694	634	708	663	852	654	748
40	79	(13,3)	748	928	741	969	974	1068	666	874
43	105	(15,6)	356	579	422	692	572	796	560	798
44	131	(5,6)	656	708	674	756	877	883	632	734
45	157	(2,2)	560	758	559	735	523	743	593	781
46	157	(2,2)	555	651	609	637	654	769	636	592
47	157	(2,2)	100	135	113	138	136	150	115	114
49	183	(3,13)	146	149	124	147	135	135	112	134
50	183	(3,13)	621	625	636	807	789	849	832	1005
51	209	(1,15)	426	444	443	540	533	515	494	566
52	209	(1,15)	516	591	486	557	649	702	494	548
54	209	(1,15)	119	249	183	186	140	223	178	199
55	235	(0,9)	531	642	320	443	619	566	224	493
57	2	(13,9)	37	35	40	43	38	43	31	34
58	28	(15,12)	324	599	657	684	528	659	548	807
60	28	(15,12)	391	638	613	691	637	666	591	549
61	54	(4,0)	560	680	582	739	522	691	537	787

Célula	Electrodo	Coordenada	0°	45°	90°	135°	180°	225°	270°	315°
62	54	(4,0)	731	872	708	848	798	1031	789	918
63	54	(4,0)	164	194	199	191	232	279	214	297
64	80	(13,0)	361	327	330	378	402	488	356	470
66	106	(13,4)	339	370	307	338	370	440	333	385
67	106	(13,4)	219	231	178	267	285	400	319	488
68	106	(13,4)	825	1083	809	1107	687	951	866	1129
70	132	(2,6)	497	497	490	497	588	615	389	440
71	132	(2,6)	530	549	506	577	642	623	487	510
72	158	(0,3)	91	174	131	236	256	285	131	121
73	184	(7,10)	184	214	216	268	283	293	217	203
75	210	(1,13)	737	890	761	1140	925	1099	856	963
76	236	(2,11)	458	591	520	650	469	624	527	650
77	3	(14,10)	150	260	174	177	162	316	183	220
78	3	(14,10)	392	518	378	518	420	541	471	577
79	3	(14,10)	205	354	359	484	365	444	300	396
81	29	(10,10)	531	670	471	798	689	875	716	828
83	29	(10,10)	250	353	239	447	357	478	405	498
84	55	(5,1)	154	299	221	310	237	408	344	437
85	55	(5,1)	544	520	438	479	442	485	474	542
87	55	(5,1)	2	1	1	2	6	9	5	5
88	81	(14,0)	309	317	281	388	352	384	319	407
90	133	(1,5)	745	866	805	933	884	958	658	747
91	133	(1,5)	423	581	464	623	458	616	406	623
93	159	(5,5)	472	542	499	551	334	548	435	636
94	159	(5,5)	1417	1701	1395	1798	1370	1885	1374	1660
97	211	(2,12)	643	674	709	827	811	962	866	988
98	237	(3,10)	560	644	608	656	695	740	635	651
99	237	(3,10)	10	36	30	67	61	115	88	114
100	4	(10,8)	966	1409	996	1545	1003	1552	1110	1575
101	30	(13,10)	1009	1241	874	1201	890	1307	1012	1382
102	30	(13,10)	51	31	7	58	35	17	17	77
103	56	(9,12)	331	451	311	486	405	566	511	700
106	108	(15,2)	708	913	683	753	454	673	470	674
107	108	(15,2)	191	178	164	241	172	191	160	198
108	134	(5,7)	626	634	649	705	528	663	691	752
109	160	(2,5)	57	55	22	89	37	86	55	130
110	186	(7,12)	144	297	254	354	273	414	350	491
111	212	(3,14)	492	714	637	713	608	788	667	655
112	238	(2,14)	623	924	687	930	704	941	803	946
113	238	(2,14)	957	1457	1298	1506	1260	1277	847	901
114	238	(2,14)	14	30	17	27	21	23	20	16
115	5	(12,8)	220	327	243	301	285	304	187	234
116	31	(14,11)	1025	1048	786	1079	1102	1268	1068	1216
117	31	(14,11)	167	235	174	279	261	311	243	320
118	57	(10,15)	554	627	582	659	871	980	743	780
121	57	(10,15)	1456	1722	1431	1812	1346	1729	1435	1783
124	109	(14,3)	50	133	73	191	142	235	238	290
125	109	(14,3)	945	1089	722	974	705	1035	886	1201
127	109	(14,3)	60	971	72	74	74	119	66	88

Célula	Electrodo	Coordenada	0°	45°	90°	135°	180°	225°	270°	315°
128	135	(3,7)	0	4	1	0	2	14	5	1
129	135	(3,7)	467	601	391	579	394	597	456	645
130	161	(1,4)	1011	1440	1042	1278	918	1477	1155	1487
131	161	(1,4)	20	25	29	34	43	44	44	35
132	187	(7,14)	0	0	0	0	1	0	0	0
133	213	(13,14)	353	507	550	616	633	647	555	567
137	239	(1,14)	578	635	582	595	681	835	695	612
140	32	(11,8)	334	387	318	303	434	494	339	327
141	32	(11,8)	439	493	481	515	463	590	524	654
142	58	(8,11)	460	547	430	624	550	606	501	664
143	58	(8,11)	501	526	381	465	533	537	357	515
144	84	(9,4)	1030	1414	1142	1501	1108	1520	1145	1513
145	84	(9,4)	294	355	294	375	261	355	268	327
146	110	(13,1)	285	411	408	433	387	538	455	502
147	110	(13,1)	0	0	0	0	0	2	1	6
148	110	(13,1)	448	512	448	435	439	484	409	444
149	136	(4,8)	25	50	61	90	93	95	46	28
151	162	(4,7)	399	530	459	647	493	686	583	752
152	188	(6,13)	514	553	368	678	745	828	585	660
153	214	(7,8)	532	695	423	678	577	778	643	792
154	214	(7,8)	57	62	42	206	235	166	43	60
155	214	(7,8)	317	480	445	476	393	581	509	446
156	214	(7,8)	589	657	616	658	641	669	618	648
159	7	(15,7)	558	588	610	633	495	601	576	595
160	59	(9,14)	692	994	697	984	692	982	753	922
161	85	(10,3)	56	39	24	33	32	46	49	38
162	85	(10,3)	629	817	582	812	596	844	617	706
163	85	(10,3)	108	194	159	202	188	243	160	229
164	111	(14,1)	95	184	170	230	217	309	237	372
165	111	(14,1)	562	776	624	882	701	849	558	768
167	137	(0,8)	19	14	13	19	7	83	118	84
169	163	(3,6)	63	81	76	74	76	117	110	79
170	163	(3,6)	750	847	786	823	793	888	829	877
171	189	(6,15)	709	865	636	879	622	868	573	702
172	215	(12,13)	627	835	626	859	623	814	659	791
173	215	(12,13)	316	276	257	342	449	459	286	385
176	241	(1,12)	533	697	535	707	643	826	678	723
178	8	(13,5)	768	952	710	854	627	866	731	1100
179	8	(13,5)	150	146	93	128	128	148	159	197
180	34	(10,7)	306	330	273	271	326	366	296	324
181	60	(8,15)	555	838	662	865	609	895	706	885
182	86	(8,1)	114	376	324	265	259	362	292	292
184	86	(8,1)	475	729	565	752	551	772	644	739
185	112	(11,3)	683	712	535	641	759	729	447	708
186	112	(11,3)	1035	1238	1004	1289	1080	1361	1155	1296
187	112	(11,3)	128	162	138	162	209	185	186	204
188	112	(11,3)	664	800	675	770	721	815	698	772
189	138	(2,10)	368	489	451	497	460	500	516	513
190	164	(5,8)	230	252	195	200	157	204	236	286

Célula	Electrodo	Coordenada	0°	45°	90°	135°	180°	225°	270°	315°
192	190	(5,14)	407	489	487	503	573	665	531	579
194	216	(11,11)	5	7	5	9	10	12	12	15
195	216	(11,11)	320	424	375	520	459	483	452	463
197	242	(4,13)	497	567	579	646	681	749	602	630
199	9	(12,6)	1004	1354	1030	1280	913	1190	935	1085
201	35	(15,8)	499	638	455	519	392	436	257	294
202	35	(15,8)	298	348	274	315	116	252	248	337
203	61	(8,13)	509	613	492	592	382	523	443	627
204	87	(9,0)	603	916	762	729	772	970	705	924
205	87	(9,0)	472	798	700	992	696	708	364	534
207	113	(12,2)	118	272	262	432	196	394	489	1057
209	139	(3,9)	484	521	492	575	615	631	508	526
210	165	(0,7)	350	519	541	664	426	493	475	563
211	165	(0,7)	490	591	513	752	576	702	547	642
212	191	(6,11)	322	417	379	350	259	440	439	377
213	191	(6,11)	67	95	54	91	70	90	72	100
215	217	(11,12)	315	240	225	286	269	245	258	328
216	217	(11,12)	607	442	191	227	229	294	295	393
220	243	(12,14)	80	90	77	165	138	184	150	188
221	243	(12,14)	51	24	48	144	205	149	29	52
223	10	(15,3)	454	445	431	433	512	625	492	469
224	10	(15,3)	213	210	164	196	202	223	183	210
225	36	(13,6)	503	543	534	593	644	686	549	597
227	62	(9,9)	410	470	450	466	478	529	426	514
228	88	(7,2)	92	123	98	143	101	121	59	60
229	88	(7,2)	147	211	156	211	101	152	142	297
230	114	(10,0)	16	15	11	44	27	47	25	73
231	140	(0,14)	413	442	304	396	303	359	297	439
232	140	(0,14)	931	1249	875	1119	816	1086	848	1315
234	140	(0,14)	177	181	147	164	167	180	160	150
238	192	(2,1)	117	121	63	161	180	201	176	180
239	192	(2,1)	289	314	178	264	222	327	273	343
240	218	(12,15)	231	313	248	328	311	452	326	401
241	218	(12,15)	225	356	484	799	615	827	661	929
242	218	(12,15)	204	202	144	204	190	246	190	267
245	11	(14,4)	203	225	198	254	105	173	201	350
246	11	(14,4)	226	232	219	220	214	255	221	274
247	37	(12,7)	142	171	236	320	295	307	194	184
248	63	(13,15)	1019	1356	1200	1426	953	1336	1024	1151
250	63	(13,15)	445	658	602	664	626	661	489	568
251	63	(13,15)	166	320	325	315	308	337	295	280
252	63	(13,15)	678	934	659	960	863	896	664	841

Cuadro 5.1: Conteo de spikes reales por ángulo para cada célula registrada

Bibliografía

- [ABC⁺03] Litke Alan, N. Bezayiff, E.J. Chichilnisky, W. Cunningham, W. Dabrowski, A.A. Grillo, M. Grivich, Pawel Grybos, Pawel Hottowy, Serguei Kachiguine, Rachel Kalmar, Keith Mathieson, D. Petrusca, Md Rahman, and Alexander Sher. What does the eye tell the brain?: Development of a system for the large scale recording of retinal output activity. *IEEE Transactions on Nuclear Science - IEEE TRANS NUCL SCI*, 51:951– 955 Vol.2, 11 2003. [18](#)
- [Bil61] P. Billingsley. Statical methods in markov chains. *Ann. Math. Statist.*, 32:12–40, 1961. [17](#)
- [Cc14] Andrew Collette and contributors. *HDF5 for Python*, 2014. Version 2.7.5. [21](#)
- [Cic13] Andrzej Cichocki. Tensor decompositions: A new concept in brain data analysis?, 2013.
- [CMCP⁺16] J. P. Cunha, N. Moura-Coelho, R. P. Proença, A. Dias-Santos, J. Ferreira, C. Louro, and A. Castanheira–Dinis. Alzheimer’s disease: a review of its visual system neuropathology. optical coherence tomography—a potential role as a study tool in vivo. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 254:2079–2092, 2016.
- [CZP9] A. Cichocki, R. Zdunek, A. H. Phan, and S mari. *Nonnegative matrix and tensor factorizations*. Wiley, 2009.
- [DA01] Peter Dayan and L. F. Abbott. *Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. MIT Press, 2001.
- [Fon22] Joaquín Fontnona. Apuntes simulación estocástica - simulación estocástica: Teoría y laboratorio ma4402, 2022. Material de clase publicado, Universidad de Chile.
- [GKNP14] Wulfram Gerstner, Werner M. Kistler, Richard Naud, and Liam Paninski. *Neuronal Dynamics: From Single Neurons to Networks and Models of Cognition*. Cambridge University Press, 2014.
- [JGSH18] J. Jouty, Hilgen G, E. Sernagor, and M Hennig. Non-parametric physiological classification of retinal ganglion cells in the mouse retina. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 2018. [67](#)
- [JHtMdt25] Eric Firing Michael Droettboom John Hunter, Darren Dale and the Matplotlib development team. *Matplotlib: Visualization with Python*, 2025. Version 3.10.3. [21](#)
- [KY12] Dirk P. Kroese and Wai Kong Yuen. Markov chain segmentation methods: A graph-theoretic approach. 2012. [18](#)

- [LR13] C. Lizama and R. Rebolledo. On a class of non-markovian langevin equations. *World Scientific Publishing Company*, 20(4), 2013. [32](#)
- [MVS⁺23] S. S. Madugula, R. Vilku, N. P. Shah, L. E. Grosberg, A. Kling, A. R. Gogliettino, H. Nguyen, P. Hottowy, A. Sher, A. M. Litke, and E. J. Chichilnisky. Inference of electrical stimulation sensitivity from recorded activity of primate retinal ganglion cells. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 43(26):4808–4820, 2023. [17](#)
- [OWH97] Alan V. Oppenheim, Alan S. Willsky, and S. Hamid. *Signals and Systems*. Prentice Hall, 2 edition, 1997.
- [Pyt24] Python Software Foundation. Welcome to python.org, 2024. Accessed: 2024-06-05. [21](#)