



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

Trabajo Fin De Grado

PROGRAMA DE ESTUDIOS CONJUNTO DE GRADO EN INGENIERÍA DE
TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN Y GRADO EN ADMINISTRACIÓN Y
DIRECCIÓN DE EMPRESAS.

Desarrollo de una herramienta basada en redes de asociación para la ayuda al diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer

Autora:

Dña. Sara Lammini Rodríguez

Tutores:

Dr. D. Jesús Poza Crespo

Dr. D. Carlos Gómez Peña

TÍTULO: **Desarrollo de una herramienta basada en redes de asociación para la ayuda al diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer**

AUTORA: **Sara Lammini Rodríguez**

TUTORES: **Dr. D. Jesús Poza Crespo
Dr. D. Carlos Gómez Peña**

DEPARTAMENTO: **Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática**

TRIBUNAL

PRESIDENTE: **María García Gadañón**

SECRETARIO: **Carlos Gómez Peña**

VOCAL: **Jesús Poza Crespo**

P. SUPLENTE: **Roberto Hornero Sánchez**

V. SUPLENTE: **Miguel López-Coronado Sánchez-Fortún**

FECHA:

CALIFICACIÓN:

Agradecimientos

Agradecer en primer lugar a mis tutores Jesús Poza Crespo y Carlos Gómez Peña la posibilidad de realizar este Trabajo de Fin de Grado e iniciarme en el apasionante mundo de la ingeniería biomédica. Agradecerles todo lo que me han enseñado durante todos estos meses y toda su ayuda que, a pesar de las extrañas condiciones en la que nos encontramos, nunca me ha faltado. Mostrarles también mi gratitud por haber aceptado el reto de realizar un trabajo de fin de grado coordinado con el área de Organización de empresas para estudiar la viabilidad de llevar esta propuesta de valor al mercado. Agradecer también a Natalia Martín Cruz, mi tutora del Trabajo de Fin de Grado de Administración y Dirección de Empresas, por inspirarme a ver las cosas desde otra perspectiva y transmitirme toda su energía y su ilusión.

Dar las gracias a todo el Grupo de Ingeniería Biomédica, en especial a Marcos Revilla Vallejo, por haber sido un gran amigo desde el primer día de la carrera hasta el último y transmitirme su pasión por la ingeniería biomédica, y a Víctor Gutiérrez de Pablo, por ayudarme con todas y cada una de mis dudas.

Quiero agradecerles también a mis padres haber creído de forma incondicional en mí y haber apostado siempre por mi educación. También a mi hermano, por llevar 22 años siendo mi mayor apoyo.

Por último, darles las gracias a todos los amigos que me llevo de la carrera, por haberme acompañado en todos los buenos momentos y en los no tan buenos, en especial a Nadia Pérez, Victoria Castro y Álvaro García.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más común en el mundo occidental y se espera que su prevalencia vaya en aumento como resultado del incremento en la esperanza de vida. Está asociada a un deterioro de las funciones cognitivas que afectan significativamente a la calidad de vida de las personas que la sufren. Obtener un diagnóstico temprano es clave para alargar la autonomía del paciente, darle tiempo para tomar decisiones acerca de su futuro y reducir significativamente los costes asociados a la enfermedad. Al no existir un biomarcador de la EA fácilmente accesible en la práctica clínica diaria, los especialistas en neurología se ven obligados a recurrir a un diagnóstico clínico, en base a los síntomas que presenta el paciente, una exploración neurológica y múltiples pruebas complementarias indicadas en el consenso médico vigente. Esto hace del diagnóstico un proceso complejo y con cierto grado de subjetividad. Además, algunas de estas pruebas tienen un coste elevado, no se encuentran ampliamente disponibles o son invasivas. Por lo tanto, la realización de pruebas a toda la población de riesgo para obtener un diagnóstico temprano es insostenible, tanto organizativa como económicamente.

El objetivo de este Trabajo Fin de Grado consiste en encontrar nuevas aproximaciones metodológicas que permitan obtener un diagnóstico más económico, sencillo, objetivo, no invasivo y fácilmente escalable a toda la población de riesgo. Para ello, se han establecido cuatro sistemas de clasificación: (i) sujetos patológicos vs. no patológicos, (ii) controles vs. enfermos de Alzheimer, (iii) controles vs. pacientes con deterioro cognitivo leve vs. enfermos de Alzheimer, y (iv) controles vs. pacientes con deterioro cognitivo leve vs. enfermos de Alzheimer con distinto grado de severidad (leve, moderada y severa). Para cada sistema, en función de las variables incluidas, se distinguen tres modelos: reducido, ampliado y completo. El modelo reducido incluye las variables socio-demográficas más directas de obtener (edad, sexo y nivel educativo) y parámetros espectrales (frecuencia alfa individual y frecuencia mediana), no lineales (entropía muestral) y de conectividad (índice de retardo de fase y correlación de la envolvente de amplitud) calculados a partir de la actividad electroencefalográfica (EEG). El modelo ampliado, además de considerar las variables del modelo reducido, añade nuevos parámetros socio-demográficos (alimentación, ejercicio físico, comorbilidades sensoriomotoras, salud cardiovascular, alcoholismo, enfermedades hormonales y tabaquismo). Por último, el modelo completo se construye a partir de las variables del ampliado y a mayores se incluyen nuevos parámetros espectrales (potencia relativa y entropía espectral de Shannon), no lineales (complejidad de Lempel-Ziv y medida de la tendencia central) y varios parámetros de red. Para cada uno de estos modelos se ha estudiado el efecto de añadir una nueva variable clínica, el Mini Examen del Estado Mental (MMSE). Construyendo las redes de asociación se ha observado que las relaciones entre las distintas variables consideradas en cada modelo son características para

cada grupo y, precisamente en base a estas diferencias, se ha generado el sistema de clasificación. La base de datos disponible está constituida por 252 sujetos: 51 controles cognitivamente sanos y de edad avanzada, 51 pacientes con deterioro cognitivo leve, 50 pacientes con EA leve, 50 pacientes con EA moderada y 50 pacientes con EA severa. Parte de estos sujetos se han empleado para generar las redes de asociación de entrenamiento. Este número de sujetos varía en función del sistema de clasificación: 40 sujetos no patológicos y 40 patológicos para el sistema (i), 39 controles y 39 pacientes con EA para el (ii), 39 controles, 39 pacientes con deterioro cognitivo leve y 39 pacientes con EA para el (iii) y 40 controles, 40 sujetos con deterioro cognitivo leve y 40 enfermos de cada grado de severidad de la EA para el (iv). El resto de los sujetos han sido utilizados para probar la clasificación. Cuando se pretende determinar a qué grupo pertenece un sujeto dentro de un sistema de clasificación, se añaden los datos de este sujeto a los de los sujetos que constituyen la red de entrenamiento de cada grupo y se computan nuevamente las redes. Posteriormente, se evalúa el impacto de la inclusión de este nuevo sujeto comparando las redes con y sin el sujeto mediante el test de Mantel. Aquel grupo para el cual se obtenga un menor impacto será el grupo al que, según nuestra aproximación, pertenece el sujeto.

De todos los modelos planteados, el que obtiene resultados más prometedores desde el punto de vista clínico es el modelo ampliado sin MMSE que clasifica a los sujetos en patológicos y no patológicos. Este modelo clasifica correctamente 7 de 11 controles (63,64%) y 155 de 161 sujetos patológicos (96,97%) únicamente a partir de datos socio-demográficos y parámetros extraídos de la actividad EEG. Estos resultados indican que, si bien el modelo de clasificación aún no pueda utilizarse como herramienta diagnóstica definitiva, puede resultar de gran utilidad como herramienta de *screening* inicial. Gracias a esta herramienta, puede descartarse de una forma rápida, sencilla y económica la presencia de deterioro cognitivo leve o EA en un 63,64% de los sujetos sin necesidad de recurrir al complejo diagnóstico tradicional, reduciendo de este modo la creciente carga económica y organizativa sobre el sistema de salud. A la luz de los resultados obtenidos es posible concluir que las redes de asociación suponen un enfoque innovador que permiten integrar información diversa para caracterizar la enfermedad y estudiar el impacto de la EA en distintos niveles de análisis. Estas redes tienen gran potencial como herramienta de ayuda al diagnóstico, haciendo del *screening* de toda la población de riesgo en una posible realidad.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, electroencefalografía, variables clínicas, datos socio-demográficos, red de asociación, coeficiente de correlación, test de Mantel.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia in the Western world and its prevalence is expected to grow because of prolongation in the average lifespan. It is associated with a deterioration of the cognitive functions that significantly affects the quality of life of patients. Early diagnosis is critical to extending patients' autonomy, giving them time to make decisions about their future and thus reducing the costs associated with the disease. In the absence of an accessible AD biomarker in clinical practice, neurologists use a clinical diagnosis based on symptoms, neurological exploration, and multiple complementary tests prescribed by the current medical consensus. This makes diagnosis a complex and subjective process. Furthermore, some of these tests are expensive, poorly available, or invasive. Therefore, testing the entire at-risk population for an early diagnosis is not sustainable, neither economically nor organisationally.

The objective of this final degree project is to find new methodological approaches to obtain a less expensive, simpler, more objective, and non-invasive diagnosis which is scalable to the entire risk population. For this purpose, four classification systems have been established: (i) pathological subjects vs. non-pathological, (ii) controls vs. AD patients, (iii) controls vs. mild cognitive impairment patients vs. AD patients, and (iv) controls vs. mild cognitive impairment patients vs. AD patients with different severity degrees (mild, moderate, and severe). For each system, depending on the variables included, we can distinguish three models: reduced, extended, and complete. The reduced model includes the most direct sociodemographic variables (age, sex, and educational level) and spectral (individual alpha frequency, and median frequency), non-linear (sample entropy) and connectivity (phase lag index and amplitude envelope correlation) parameters calculated from electroencephalographic (EEG) activity. The extended model, in addition to the variables included in the reduced model, incorporates new socio-demographic parameters (diet, physical exercise, sensorimotor comorbidities, cardiovascular health, alcoholism, hormonal diseases, and smoking). Finally, the complete model is built from the variables of the extended model and new spectral parameters (relative power and Shannon entropy), non-linear parameters (Lempel-Ziv complexity and central tendency measure) and several network parameters. For each of these models, the effect of adding a new clinical variable, the Mini-Mental State Examination (MMSE), has been evaluated. Computing the association networks, it has been found that the relationships between the different variables of the model are characteristic for each group. Based on these differences, a classification system has been designed. There are 252 subjects in the database: 51 controls, 51 patients with mild cognitive impairment, 50 patients with mild AD, 50 patients with moderate AD, and 50 patients with severe AD. Some of these subjects have been used to generate the training association networks. The number of subjects used to train these networks depends on the classification system: 40 non-pathological and 40 pathological subjects for system (i); 39 controls and 39 AD

patients for system (ii); 39 controls, 39 patients with mild cognitive impairment, and 39 AD patients for system (iii); and 40 controls, 40 mild cognitive impaired subjects, and 40 AD patients with each degree of severity for system (iv). The remaining subjects have been used to test the classification system. When classifying a new subject, her/his data is added to the training data of each group and the networks are computed again. Subsequently, the Mantel test is used to evaluate the impact of adding the new subject to each network. The system will determine that the subject belongs to the group for which a lower impact is obtained.

The model with the most promising results from the clinical point of view is the extended model without MMSE for classifying subjects as non-pathological or pathological. This model classifies correctly 7 out of 11 non-pathological (63.64%) and 155 out of 161 (96.97%) pathological subjects using exclusively socio-demographic data and EEG parameters. These results suggest that, although the classification system cannot be used as a diagnostic test, it can be very useful as an initial screening tool. Thanks to this tool, the presence of mild cognitive impairment or AD can be ruled out in a prompt, simple, and economic way in the 63,64% of the healthy subjects, without the use of the traditional costly, complex, and invasive diagnosis method. This, in turn, reduces the growing economical and organisational burden on the health system. In light of the results obtained, we can conclude that association networks are an innovative approach that allows us to integrate different information to characterise the illness and study the impact of AD in different levels. These networks have great potential as a diagnosis tool, making the at-risk population screening a conceivable reality.

KEYWORDS

Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, electroencephalography, clinical variables, sociodemographic data, association network, correlation coefficient, Mantel test.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.....	15
1.1.1 La enfermedad de Alzheimer.....	15
1.1.2 Procesado de señales biomédicas.....	16
1.1.3 Redes de asociación.....	17
1.1.4 Hipótesis de trabajo.....	18
1.1.5 Objetivos.....	18
1.1.6 Relación de este TFG con del Grado en Administración y Dirección de	19
1.1.7 Descripción de la memoria.....	19
CAPÍTULO 2: LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	21
2.1 Introducción	21
2.2 Evolución de la enfermedad.....	22
2.3 Diagnóstico.....	24
2.4 Tratamiento.....	26
CAPÍTULO 3: ELECTROENCEFALOGRAFÍA.....	28
3.1 Introducción.....	28
3.2 Historia de la electroencefalografía.....	29
3.3 Neurofisiología.....	30
3.3.1 Ritmos fisiológicos en la actividad eléctrica cerebral30	
3.3.2 Adquisición del EEG.....	32
3.3.3 Acondicionamiento de la señal34	
3.4 Cambios en la señal del EEG como consecuencia de la EA.....	34
CAPÍTULO 4: REDES DE ASOCIACIÓN.....	36
4.1 Situación actual del tema.....	36
4.2 Introducción a las redes de asociación.....	37
CAPÍTULO 5: MATERIALES Y MÉTODOS.....	40
5.1 Materiales.....	40
5.1.1 Sujetos.....	40
5.1.2 Variables.....	41
5.2 Métodos.....	44
5.2.1 Modelos.....	44
5.2.2 Sistema de clasificación.....	49
5.2.3 Análisis de estabilidad.....	55

CAPÍTULO 6: RESULTADOS.....	58
6.1 Construcción de los modelos.....	58
6.2 Sistema de clasificación.....	62
6.3 Estabilidad.....	66
CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN Y LIMITACIONES.....	71
7.1 Discusión.....	71
7.2 Limitaciones.....	76
CAPÍTULO 8: CONCLUSIÓN Y LÍNEAS FUTURAS.....	78
8.1 Consecución de los objetivos propuestos.....	78
8.2 Conclusiones.....	79
8.3 Líneas futuras.....	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Ritmos cerebrales principales (Siuly et al., 2016).	32
Figura 2: Diagrama sistema 10-20 (Manual Sistema 10/20 Internacional, n.d.).	33
Figura 3: Gorro con electrodos ya incorporados para la realización del EEG (Talamillo García, 2011).	33
Figura 4: Modelos considerados en función las variables incluidas y del sistema de clasificación elegido.	45
Figura 5: Separación de sujetos en sujetos de entrenamiento y sujetos de test	49
Figura 6: Creación de las redes de entrenamiento para los sujetos no patológicos y patológicos.....	50
Figura 7: Diagrama de flujo de la adición de un nuevo sujeto a las redes de entrenamiento para el modelo sujetos no patológicos vs. patológicos ampliado sin MMSE	51
Figura 8: Diagrama de flujo para el proceso de clasificación de un nuevo sujeto en función de la IC obtenida	53
Figura 9: Interpretación matriz de confusión caso patológico vs. no patológico	54
Figura 10: Interpretación matriz de confusión caso C vs. EA.....	54
Figura 11: Interpretación matriz de confusión C vs. DCL vs. EA.....	54
Figura 12: Interpretación matriz de confusión C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV.....	54
Figura 13: Estabilidad para el modelo de clasificación patológicos vs. no patológicos reducido de (a) la red de entrenamiento de los sujetos no patológicos y (b) la red de entrenamiento de los sujetos patológicos. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000	57
Figura 15: Red de entrenamiento sujetos patológicos para el modelo patológicos vs. no patológicos ampliado con MMSE.....	58
Figura 14: Red de entrenamiento sujetos no patológicos para el modelo patológicos vs. no patológicos ampliado con MMSE.....	58
Figura 17: Red de entrenamiento EA para el modelo C vs. EA completo con MMSE.....	59
Figura 16: Red de entrenamiento EA para el modelo C vs. EA completo con MMSE.....	59
Figura 19: Red de entrenamiento DCL para el modelo C vs. DCL vs. EA ampliado con MMSE	59
Figura 18: Red de entrenamiento C ara el modelo C vs. DCL vs. EA ampliado con MMSE	59
Figura 20: Red de entrenamiento C ara el modelo C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE.....	60
Figura 21: Red de entrenamiento EA ara el modelo C vs. DCL vs. EA ampliado con MMSE	60
Figura 23: Red de entrenamiento DCL ara el modelo C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE.....	60
Figura 22: Red de entrenamiento DCL ara el modelo EA MIL vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE.....	60
Figura 24: Red de entrenamiento EA SEV para el modelo EA MIL vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE.....	61
Figura 25: Red de entrenamiento EA MOD para el modelo EA MIL vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE.....	61

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Ritmos fisiológicos principales en la actividad eléctrica cerebral y sus rangos de frecuencia.</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 2: Datos socio-demográficos y clínicos más representativos de la base de datos empleada (a) sujetos patológicos y no patológicos, (b) DCL y EA y (c) EA MIL, EA MOD, EA SEV. SD: standard deviation, desviación estándar. IQR: interquartile range, rango intercuartílico. M: masculino, F: femenino, A: Educación primaria o inferior. B: estudios superiores.</i>	<i>41</i>
<i>Tabla 3: Parámetros modelo reducido.</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 4: Parámetros modelo ampliado.</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 5: Parámetros modelo completo.</i>	<i>47</i>
<i>Tabla 6: Número de sujetos base y sujetos prueba para cada modelo de clasificación considerado</i>	<i>49</i>
<i>Tabla 7: Interpretación coeficiente de kappa (López de Ullibarri and Pita Fernández 2001).</i>	<i>55</i>
<i>Tabla 8: Datos de partida para la aplicación de bootstrap.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 9: Iteraciones 1, 2 y 3 de bootstrap.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 10: Resultado primera iteración de bootstrap.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabla 11: Resultado segunda iteración de bootstrap.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 12: Resultado tercera iteración de bootstrap.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabla 13: Matrices de confusión y coeficientes de kappa obtenidos para cada uno de los modelos planteados. Se resaltan los resultados más interesantes desde el punto de vista clínico, económico y de los resultados obtenidos.</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 14: Resumen de otros estudios analizados en la discusión.....</i>	<i>75</i>

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

A	Educación primaria o inferior.
ACHÉ	Enzima acetilcolinesterasa.
ADE	Administración y Dirección de Empresas.
AEC	<i>Amplitude Envelope Correlation</i> , correlación de la envolvente de la amplitud.
Aβ	Proteína Beta-Amiloide.
B	Estudios secundaria o superior.
BBDD	Base de datos.
BMI	<i>Body Mass Index</i> , índice de masa corporal.
C	Controles.
CIC	<i>Clustering Coefficient</i> , coeficiente de agrupamiento.
Comp	Complejidad.
CSF	<i>Cerebro-spinal fluid</i> , líquido cefalorraquídeo.
CTM	<i>Central Tendency Measure</i> , medida de la tendencia central.
DCL	Deterioro cognitivo leve.
DEP	Densidad espectral de potencia.
EA	Enfermedad de Alzheimer.
EA MIL	Enfermedad del Alzheimer leve.
EA MOD	Enfermedad del Alzheimer moderada.
EA SEV	Enfermedad del Alzheimer severa.
EEG	Electroencefalograma.
Eff	Eficiencia.
F	Femenino.
H	Entropía.
Hz	Hercios.
IAF	<i>Individual Alpha Frequency</i> , frecuencia alfa individual.
IC	<i>Individual contribution</i> , contribución individual.
I-FAST	<i>Implicit function as squashing time</i> .
IQR	<i>Interquartile range</i> , rango intercuartil.
LZC	<i>Lempel- Ziv Complexity</i> , complejidad de Lempel-Ziv
M	Masculino.
MEG	Magnetoencefalograma.
MF	<i>Median Frequency</i> , frecuencia mediana.
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i> , Mini Examen del Estado Mental.
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i> , imagen por resonancia magnética.
PET	<i>Positron emission tomography</i> , tomografía por emisión de positrones.
PET-TC	<i>Positron emission tomography-computed tomography</i> , tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.
PL	<i>Path Length</i> , longitud de camino.
PLI	<i>Phase Lag Index</i> , índice del retardo de fase.
RP	<i>Relative Power</i> , potencia relativa.
SampEn	<i>Sample Entropy</i> , entropía muestral.
SD	<i>Standard deviation</i> , desviación estándar.
SE	<i>Shannon spectral Entropy</i> , entropía espectral de Shannon.
TFG	Trabajo de Fin de Grado.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad del Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más común en el mundo. Aproximadamente 50 millones de personas sufren demencia en la actualidad y se estima que esta cifra alcanzará los 152 millones en 30 años como resultado del incremento en la esperanza de vida (Livingston *et al.* 2020). La demencia afecta tanto a los pacientes como a sus familias y los gastos anuales asociados a esta enfermedad a nivel mundial son de aproximadamente 1 trillón de dólares americanos anuales, cifra que aumentará en los próximos años como consecuencia de una mayor prevalencia de la enfermedad (Livingston *et al.* 2020). Por todo esto, la EA se considera un problema socioeconómico de gran envergadura.

La EA trae consigo alteraciones cognitivas, conductuales y funcionales (Poza Crespo 2008). Aunque se trata de una enfermedad muy heterogénea, normalmente la primera manifestación es la pérdida de memoria (Rossini *et al.* 2020), seguido de falta de concentración (Poza Crespo 2008). Los síntomas siguientes suelen ser afasia, apraxia, agnosia y alteraciones cognitivas como la confusión, el desconcierto, cambios de personalidad o comportamiento y disminución del juicio (Poza Crespo 2008).

El fenotipo típico de la EA sigue una etapa prodrómica conocida como deterioro cognitivo leve (DCL) (Rossini *et al.* 2020). El DCL se caracteriza principalmente por la pérdida de memoria y representa un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la EA (Blennow, de Leon, and Zetterberg 2006). Los pacientes que sufren DCL tienen una evolución mayor a EA que los sujetos sanos de su misma edad (Rossini *et al.* 2019). Anualmente entre el 10% y 15% de los sujetos con DCL desarrollan EA, frente a una tasa de entre el 1% y el 2% en el caso de sujetos sanos (Petersen *et al.* 1999).

A fecha de hoy no existe un tratamiento curativo para la EA, pero mediante el control de los factores de riesgo es posible retrasar la aparición de las fases clínicas de la enfermedad y lentificar su progresión hacia estadios más severos (Ruiz De Sánchez *et al.* 2010). Estudios realizados hasta el momento muestran que tanto las actuaciones sobre los factores de riesgo como los distintos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos son más efectivos en las etapas tempranas de la enfermedad (Rossini *et al.* 2020). Estas intervenciones ayudan a controlar los síntomas lo suficiente como para extender la autonomía del paciente y, por lo tanto, reducir los costes asociados, en especial los derivados de la atención médica (Rossini *et al.* 2020). El diagnóstico temprano presenta otras ventajas, como son reducir la incertidumbre tanto del enfermo como de sus familias, programar la intervención psicosocial más conveniente, dar tiempo a las familias y al enfermo para tomar decisiones sobre los aspectos sociosanitarios o una reducción de los accidentes de

tráfico mediante recomendaciones sobre el mantenimiento del permiso de conducir (Martin, Marottoli, and O'Neill 2013; Villarejo Galende *et al.* 2021). Por todo ello, encontrar formas de obtener un diagnóstico temprano debe ser una prioridad.

Actualmente, el diagnóstico de la EA no es óptimo. La *United Kingdom National Audit Office* calcula que alrededor de la mitad de los casos de EA en Reino Unido no están diagnosticados (Livingston *et al.* 2020). En el resto del mundo occidental las cifras son muy similares y dificultan enormemente la puesta en marcha de las medidas y tratamientos requeridos (Livingston *et al.* 2020). El diagnóstico definitivo de la EA puede ser conseguido solamente mediante autopsia, siendo posible obtener únicamente un diagnóstico probable *in-vivo* (Jack *et al.* 2018). Esto se debe a que no existe un marcador específico de la enfermedad. Hay ciertos marcadores como la acumulación de β -amiloide y de proteína tau hiperfosforilada que distinguen a la EA del resto de enfermedades neurodegenerativas; sin embargo, muchos de los pacientes con estos marcadores nunca llegan a desarrollar la enfermedad (Jack *et al.* 2018; Livingston *et al.* 2020). Las técnicas actuales de diagnóstico, como la imagen por resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET) y el análisis del fluido cerebroespinal (CSF), son de difícil disponibilidad, tienen un coste elevado o son invasivas. Además, estas técnicas tienen una baja sensibilidad a la disfunción sináptica, una de las primeras manifestaciones de la enfermedad, haciendo difícil conseguir el tan crítico diagnóstico temprano (Rossini *et al.* 2020). Otra desventaja del diagnóstico actual es que los especialistas en neurología tienen que recurrir a numerosas evidencias para obtener un diagnóstico efectivo, lo que provoca que la identificación de la EA sea un proceso complejo con cierto grado de subjetividad.

Parece obvia, por tanto, la necesidad de seguir investigando para encontrar nuevas técnicas que conduzcan a un diagnóstico más rápido, accesible, sencillo y preciso de la enfermedad.

1.2 Procesado de señales biomédicas

Antes de comenzar a hablar sobre el procesado de señales biomédicas, es conveniente definir qué es una señal y, en concreto, qué es una señal biomédica. Una señal es una función de una o más variables que transmite información sobre la naturaleza de un fenómeno físico (Chakravorty 2018). En el caso particular de que el origen de esta señal radique en un sistema biológico y tenga fines diagnósticos o de monitorización, esta señal será considerada una señal biomédica (Cohen, 2006).

Para entender correctamente por qué es necesario el procesado de señales biomédicas es conveniente recapitular un poco en la historia. En el pasado, el análisis de las señales biomédicas era realizado por los médicos mediante inspección visual, método poco objetivo, impreciso y complejo (Martí 1988). Por tanto, cuando los ordenadores llegaron al mundo de la medicina, el principal objetivo fue conseguir la automatización de este análisis. Con el paso del tiempo, este dejó de ser el objetivo primordial dado que los médicos seguían siendo quienes debían interpretar los resultados, no consiguiendo eliminar de esta manera el alto componente de subjetividad inherente al proceso. Esto hizo evidente que el

procesado de señales biomédicas debía ser la herramienta indispensable para la extracción de la información relevante contenida en las mismas (Carrión Pérez, Ródenas García, and Rieta Ibáñez 2007). Cuando se habla de procesado de señales biomédicas, se hace referencia al conjunto de técnicas y principios de la ingeniería aplicados en el control, modificación y entendimiento de sistemas biológicos, así como al diseño y la fabricación de sistemas de monitorización de funciones fisiológicas para la ayuda al diagnóstico y tratamiento de pacientes (Bronzino and Peterson 2018).

El procesado de las señales biomédicas está compuesto por tres etapas principales (Poza Crespo 2008):

1. Obtención y registro de señales.
2. Procesado.
3. Clasificación.

En este Trabajo Fin de Grado (TFG), la señal biomédica que se va a utilizar es la procedente del electroencefalograma (EEG). El EEG constituye, junto con el magnetoencefalograma (MEG), la técnica no invasiva más potente para el estudio de la dinámica electrofisiológica del cerebro; permite establecer una relación entre esta dinámica y las capacidades cognitivas o las enfermedades (Cohen, 2017). Teniendo en cuenta factores como el bajo coste, la fácil accesibilidad y la no invasividad del EEG, esta herramienta es el candidato más prometedor para la ayuda al diagnóstico de la EA (Rossini *et al.* 2020).

1.3 Redes de asociación

Dada la heterogeneidad de la EA, para identificarla es necesario recurrir a un diagnóstico clínico, es decir, un diagnóstico elaborado a partir del estudio de los síntomas presentados por el paciente, una exploración neurológica y múltiples pruebas complementarias (N. Falgas, Barreiro, and Sanchez del Valle 2018a). En otras palabras, para obtener un diagnóstico efectivo, se requiere de una gran cantidad de evidencias: estudio del historial clínico y datos socio-demográficos, pruebas cognitivas y funcionales, análisis de la información genética y pruebas de neuroimagen, entre otras (Jack *et al.* 2018). Esto hace que la detección de la enfermedad sea un proceso complejo y con cierta subjetividad.

Las redes de asociación constituyen una nueva herramienta que permite integrar información diversa y explorar las relaciones entre las distintas variables consideradas en un análisis (Borsboom 2017; Epskamp, Borsboom, and Fried 2018). En este tipo de redes, los nodos representan las distintas variables incluidas en el análisis, mientras que los ejes simbolizan las relaciones estadísticas entre estas variables (Epskamp, Borsboom, *et al.* 2018; Miraglia, Vecchio, and Rossini 2017).

Con el ánimo de reducir el grado de complejidad y subjetividad inherente al diagnóstico de la EA, en este TFG se ha optado por objetivar las relaciones entre variables sociodemográficas, clínicas y procedentes del EEG mediante el uso de redes de asociación. La relación entre las distintas variables ha sido cuantificada mediante el coeficiente de correlación de Pearson. La información de estas redes se resume

mediante matrices de correlación, donde el elemento a_{ij} es el coeficiente de correlación entre las variables i y j . Es por ello por lo que a menudo en este TFG se utilizan indistintamente los términos redes de asociación y matrices de correlación.

1.4 Hipótesis de trabajo

En este TFG se parte de la hipótesis de que la EA es una enfermedad tan compleja que para poder obtener una detección precisa y precoz de la misma es necesario integrar información heterogénea que caracterice diferentes niveles de análisis: datos socio-demográficos, variables clínicas, factores ambientales y datos biológicos. Para ello, en el presente TFG se propone desarrollar una herramienta que sea capaz de describir las complejas relaciones entre las diversas variables consideradas. En concreto, se pretende construir redes de asociación que reflejen la evolución de la estructura de relaciones a lo largo de las diferentes etapas de la EA y estudiar si es viable obtener una herramienta de diagnóstico basada en las mismas que permita reducir el coste, la complejidad y el tiempo del diagnóstico actual.

1.5 Objetivos

El objetivo principal de este TFG es el de desarrollar una herramienta en base a las asociaciones entre diferentes variables que permita determinar si un sujeto es patológico o no, o si padece DCL o EA y/o en qué grado, de forma sencilla, objetiva, económica, no invasiva y fácilmente escalable a toda la población de riesgo. Para ello, se proponen los siguientes objetivos secundarios:

- 1) Familiarizarse con la EA, el DCL y las técnicas de diagnóstico habituales.
- 2) Familiarizarse con el EEG y los cambios en la actividad cerebral que provoca la demencia por EA y el DCL.
- 3) Investigar sobre las redes de asociación como metodología innovadora para la integración de información diversa y exploración de relaciones entre variables.
- 4) Construir las redes de asociación relativas a la progresión de la EA a partir de las variables más habituales en el diagnóstico de la patología. Para la construcción de estas redes se empleará la base de datos del proyecto europeo 'Análisis y correlación entre el genoma completo y la actividad cerebral para la ayuda al diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer' (Proyecto POCTEP 0378_AD_EEGWA_P).
- 5) Generar distintos modelos de clasificación de nuevos sujetos, evaluar su rendimiento mediante matrices de confusión y el coeficiente de kappa, y estudiar la estabilidad de las redes obtenidas.
- 6) Evaluar qué modelo satisface en mayor medida las necesidades actuales del mercado.
- 7) Extraer conclusiones y determinar limitaciones y líneas futuras.

1.6 Relación de este TFG con del Grado en Administración y Dirección de Empresas

Con el objetivo de estudiar la viabilidad de comercializar y emplear en la práctica clínica la herramienta diagnóstica basada en redes de asociación y aunar los conocimientos adquiridos en ambos grados, de forma paralela a la realización de este TFG, se ha desarrollado el plan de negocio en el TFG correspondiente al Grado en Administración y Dirección de Empresas (ADE). Este TFG, tutelado por la Dra. Natalia Martín Cruz, lleva por título: Valorización de una herramienta de *screening* para el diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer (SACREED).

Por lo tanto, los dos TFGs correspondientes al programa conjunto de Grado en Ingeniería de Telecomunicaciones y Grado en Administración y Dirección de Empresas están vinculados, recogiendo uno de ellos la propuesta para la comercialización de la herramienta y el otro el desarrollo técnico de esta.

Con el objetivo de validar tanto el plan de negocio como la propuesta de valor ofrecida por esta tecnología se está llevando a cabo un estudio de mercado contactando a diversos profesionales de la EA. Entre estos profesionales se encuentran médicos, psicólogos y miembros de asociaciones de enfermos de la EA, entre otros. También se ha realizado una reunión con la presidenta de investigación y desarrollo del Grupo Recoletas.

1.7 Descripción de la memoria

Esta memoria se encuentra estructurada en los 8 capítulos siguientes:

- **Capítulo 1: Introducción.** En este primer capítulo se realiza una descripción general de la EA, del procesado de señales biomédicas y de las redes de asociación. También se establecen las hipótesis de partida y los objetivos a cumplir durante la realización de este TFG.
- **Capítulo 2: La enfermedad del Alzheimer.** En el capítulo 2 de esta memoria se realiza una descripción más detallada de la EA, sus factores de riesgo, la evolución de la enfermedad y de su diagnóstico y tratamiento.
- **Capítulo 3: Electroencefalograma.** En este capítulo se realiza un estudio del origen de la actividad eléctrica cerebral y de sus propiedades. Además, se aborda la técnica de registro de esta actividad y los cambios que se producen en ésta a consecuencia de la EA.
- **Capítulo 4: Redes de asociación.** En este capítulo se introducen las redes de asociación. Se explica su versatilidad y su potencial como metodología de integración y análisis de grandes cantidades de datos. Además, se detalla como se aplicarán las redes de asociación para la ayuda al diagnóstico de la EA en el presente TFG.
- **Capítulo 5: Materiales y métodos.** Se comienza este capítulo explicando la base de datos empleada y las variables incorporadas al análisis. Posteriormente, se detalla la metodología aplicada para la creación de las

redes de entrenamiento, así como los algoritmos desarrollados para la clasificación de los nuevos sujetos. También se relata cómo se ha llevado a cabo el análisis de estabilidad de las distintas redes.

- **Capítulo 6: Resultados.** En este capítulo se realiza un análisis en profundidad de los resultados obtenidos. Se evalúan los distintos modelos de clasificación planteados y se identifican los más apropiados desde el punto de vista clínico y los que ofrecen mejores resultados. También se realiza una evolución del análisis de estabilidad de las redes de entrenamiento.
- **Capítulo 7: Discusión y limitaciones.** En este capítulo se discuten los resultados obtenidos y la posible aplicación en el mercado actual. También se establecen las limitaciones y los posibles puntos de mejora de la herramienta desarrollada.
- **Capítulo 8: Conclusión y líneas futuras.** Se finaliza la memoria del TFG señalando los aspectos más importantes de este trabajo, así como las posibles líneas futuras a abordar en nuevos estudios.
- **Bibliografía.** Enumeración de las fuentes empleadas para la realización de esta memoria.

CAPÍTULO 2: LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

2.1 Introducción

La EA está caracterizada por la pérdida progresiva de memoria y el deterioro de otras funciones cognitivas (Rossini *et al.* 2020). Es el tipo de demencia más común en el mundo occidental y su prevalencia está creciendo considerablemente como resultado del envejecimiento de la población, debido al aumento de la esperanza de vida y a la disminución de mortalidad prematura (Livingston *et al.* 2020).

Aunque la edad es el factor de riesgo principal de la EA, existen otros múltiples factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad. Algunos de estos factores, según *The Lancet Commission*, son (Livingston *et al.* 2020):

- **Un nivel de educación bajo.** Se ha demostrado que un alto nivel de educación reduce significativamente el riesgo de sufrir demencia. Las habilidades cognitivas aumentan con el nivel de educación, alcanzando su máximo en la adolescencia tardía, sin ganancias significativas a partir de los 20 años. Por ello, la estimulación cognitiva es de vital importancia en esta primera etapa del ciclo vital.
- **Hipertensión.** La presencia de hipertensión persistente en la mediana edad trae consigo un mayor riesgo de sufrir demencia. Este riesgo es aún mayor si la hipertensión persiste en edades avanzadas.
- **Discapacidad auditiva.** Se ha observado una mayor incidencia de la enfermedad en aquellas personas que padecen de discapacidad auditiva y no emplean audífonos.
- **Tabaquismo.** Aunque existe un cierto sesgo en la relación entre tabaquismo y EA, dado que los fumadores tienen un mayor riesgo de muerte prematura y por lo tanto mayores probabilidades de fallecer antes de alcanzar la edad a la que desarrollarían la enfermedad, tienen más riesgo de padecer demencia que los no fumadores. Dejar de fumar, incluso en edades avanzadas, disminuye significativamente el riesgo de demencia.
- **Obesidad.** Este es uno de los factores más preocupantes dado el aumento generalizado del índice de masa corporal (BMI) en la población mundial. La relación entre el aumento del BMI y el riesgo de demencia ha sido demostrada. Se estima que una pérdida de peso de 2 kilos o más en aquellos individuos con un BMI superior a 25 tiene asociado mejoras significativas de atención y memoria.

- **Depresión.** Aunque la depresión está asociada con la incidencia de demencia, también forma parte de las primeras manifestaciones de la enfermedad.
- **Sedentarismo.** Las personas que practican ejercicio de forma regular tienen un menor riesgo de sufrir demencia.
- **Diabetes.** El riesgo de demencia aumenta con la duración y severidad de la diabetes.
- **Bajo contacto social.** Numerosos estudios concluyen que un menor contacto social tiene asociado un mayor riesgo de sufrir demencia. Existe cierto sesgo en esta afirmación dado que es importante tener en cuenta que un menor contacto social es también uno de los síntomas de la EA.
- **Alcoholismo.** El exceso de alcohol genera cambios cerebrales, discapacidad cognitiva y demencia.
- **Contaminación del aire.** Experimentos realizados en animales sugieren que partículas presentes en la contaminación del aire aceleran procesos neurodegenerativos, deposición de proteína beta-amiloide (A β) y procesamiento de proteínas precursoras de amiloide.
- **Traumatismo craneoencefálico.** Existe una relación entre el traumatismo craneoencefálico y la deposición generalizada de tau hiperfosforilada.
- **Salud cardiovascular.** El hipercolesterolemia, el nivel de glucosa en ayunas y la presión arterial traen consigo un mayor riesgo de EA.

En este TFG, con el objetivo de obtener una mejor comprensión de la huella fisiológica de la enfermedad, se han explorado las relaciones entre varios de estos factores de riesgo y la evolución de la EA mediante el uso de redes de asociación. Estos factores son, en gran medida, modificables, y se estima que son los causantes de aproximadamente el 40% de los casos de demencia (Livingston *et al.* 2020). Por tanto, entender la relación entre estos factores y el desarrollo de la patología es crítico de cara a reducir la prevalencia de la enfermedad y retrasar el curso de esta (Livingston *et al.* 2020).

2.2 Evolución de la enfermedad

La EA produce alteraciones tanto clínicas, a nivel cognitivo, conductual y funcional, como estructurales, a nivel macroscópico y neuroquímico (Poza Crespo 2008). En este apartado se va a analizar estas alteraciones en los distintos estadios de la enfermedad.

- **Fase preclínica.** Se estima que los pacientes de EA conviven con la enfermedad unos 10 o 12 años, desde el desencadenamiento de la enfermedad hasta su muerte (Franco Macías *et al.* 2011). No obstante, la neurodegeneración comienza varios años antes de la manifestación de los primeros síntomas. Múltiples estudios han probado que sujetos perfectamente sanos con biomarcadores amiloides anormales tienen una progresión más rápida de atrofia, hipermetabolismo y deterioro clínico/cognitivo que el resto de los individuos. De hecho, muchos de los

individuos con estos biomarcadores son diagnosticados con demencia debida a EA unos 15 o 20 años más tarde (Jack et al. 2018).

- **Deterioro cognitivo leve.** En esta fase previa a la EA se producen diferentes déficits cognitivos no atribuibles al envejecimiento normal que, sin embargo, no llegan a cumplir con los criterios de la EA (Blennow et al. 2006). Aunque el DCL se caracteriza por ser heterogéneo, una de las manifestaciones típicas es la pérdida de memoria. Anualmente, entre el 10 y el 15% de los pacientes diagnosticados con DCL evolucionan a EA a un ritmo bastante acelerado en comparación a otros individuos sanos de su edad. En estos últimos, se estima que solo entre el 1% y el 2% desarrolla demencia por EA (Petersen et al. 1999). Esto, junto con el elevado número de alteraciones neuropatológicas y funcionales que tiene en común con la EA, hace que, aunque el DCL sea una patología independiente a la EA, se termine considerando como un estado de transición entre el envejecimiento normal y la EA (Blennow et al. 2006).
- **Enfermedad del Alzheimer.** La EA es una enfermedad progresiva, es decir, los síntomas empeoran con el transcurso del tiempo (Johns Hopkins Medicine 2021). Aunque se trata de una enfermedad muy heterogénea, afectando a cada persona de forma diferente, suelen distinguirse tres estadios de progresión diferentes (Alzheimer's Society 2021c).
 - **Enfermedad del Alzheimer leve.** Los síntomas principales de esta etapa son los problemas de memoria y los conflictos de distinto tipo (Donoso 2003). En cuanto a los problemas de memoria, lo más característico es la falta de memoria episódica reciente, el enfermo tiene problemas para recordar sucesos recientes o para recordar nombres de nuevas personas (Alzheimer's Association 2018). En cuanto a los conflictos, el enfermo encuentra mayores dificultades para desempeñar tareas sociales o laborales, comienza a tener despistes o a cometer errores con frecuencia, recibiendo críticas de sus familiares o compañeros que angustian y deprimen al paciente (Alzheimer's Association 2018; Donoso 2003). Otros síntomas pueden ser los problemas de orientación, problemas para medir distancias o cambios de humor e irritabilidad (Alzheimer's Society 2021a).
 - **Enfermedad del Alzheimer moderada.** En esta etapa el enfermo necesita mayor ayuda para seguir con su vida diaria (Alzheimer's Association 2018). Los problemas de memoria y de razonamiento se acentúan, el paciente encuentra dificultades a la hora de comunicarse, los problemas de orientación se vuelven más severos, el enfermo sufre de apatía, depresión y ansiedad y comienzan los delirios y alucinaciones (Alzheimer's Society 2021b). En esta etapa pueden desarrollarse también algunos cambios físicos como por ejemplo los problemas para conciliar el sueño (Johns Hopkins Medicine 2021).

- **Enfermedad del Alzheimer severa.** En esta etapa el enfermo es totalmente dependiente y necesita cuidados de forma permanente, tanto con sus actividades diarias como con el cuidado personal (Alzheimer's Association 2018). Algunos de los síntomas principales son los problemas de memoria, incapacidad para mantener una conversación, pérdida de muchas habilidades físicas básicas como andar, sentarse o tragar y pérdida de la noción de experiencias recientes y los hechos que las rodean y mayor vulnerabilidad a infecciones, especialmente neumonía (Alzheimer's Association 2018; Johns Hopkins Medicine 2021).

2.3 Diagnóstico

La EA, como enfermedad causante de varios cambios neuropatológicos, debe ser definida a través de biomarcadores *in vivo* y mediante autopsia *post mortem* (Budelier and Bateman 2020). Identificar la enfermedad por sus síntomas, como por ejemplo la demencia, no es una opción recomendable. En primer lugar, la demencia puede deberse a otras múltiples enfermedades, entre ellas la EA, y no puede considerarse como un signo axiomático de los cambios neuropatológicos que definen la enfermedad. Además, en esta definición de la EA basada en los síntomas no tienen cabida aquellos individuos que presentan cambios neuropatológicos debidos a la enfermedad, pero que aún no presentan ningún síntoma. Es obvio por tanto que los síntomas cognitivos no proporcionan una buena definición de la enfermedad (Jack et al. 2018). Por esta razón, los biomarcadores son esenciales para seguir la evolución biológica de la enfermedad y para obtener un diagnóstico temprano, incluso antes de la manifestación de los primeros síntomas (Rossini *et al.* 2020).

Una vez llegada a la conclusión de que la aproximación más apropiada para definir la EA *in vivo* debería estar basada en cambios biológicos, es momento de ver cuáles son los biomarcadores que pueden emplearse y de qué técnicas se dispone en la actualidad para identificarlos. A día de hoy, no se ha encontrado aún un marcador que sea específico de la enfermedad, razón por la cual no puede lograrse el diagnóstico definitivo *in vivo* (Budelier and Bateman 2020). Uno de los marcadores de degeneración ligado a la demencia más utilizado es la pérdida de volumen cerebral, que puede ser analizado mediante el uso de técnicas por imagen, como es la MRI (Rossini *et al.* 2020). En cuanto a los marcadores moleculares, los más estudiados han sido las A β y tau (Rossini *et al.* 2020). La presencia de estos marcadores puede ser detectada mediante el uso de PET y el análisis del CSF (Rossini *et al.* 2020). Normalmente, el diagnóstico actual se lleva a cabo combinando varias de estas pruebas, haciendo que sea un proceso costoso, invasivo y de difícil accesibilidad a toda la población de riesgo.

El MRI es una herramienta no invasiva que permite llevar a cabo investigaciones anatómicas y funcionales del cerebro, permitiendo detectar anomalías macroscópicas en el tejido cerebral (Bozzali, Serra, and Cercignani 2016). Se utiliza habitualmente en el diagnóstico del Alzheimer para excluir otras causas

de demencia como puede ser un tumor cerebral, hidrocefalia normotensiva, hematoma subdural o encefalopatía cerebrovascular (Rossini *et al.* 2020). El acceso a esta herramienta no es sencillo, dado que únicamente se disponen de 664 equipos en la sanidad pública en todo España, 37 de los cuales se encuentran en Castilla y León (Ministerio de Sanidad 2016). Esta herramienta se utiliza para el diagnóstico de otras múltiples enfermedades y patologías, haciendo que este número tan bajo de dispositivos no sea suficiente para abastecer la demanda y se generen largas listas de espera (Martínez-Lage *et al.* 2018). Como consecuencia de esto, solo tienen acceso a esta prueba diagnóstica un número muy limitado de los pacientes de EA tras la lista de espera, haciendo difícil conseguir el tan necesario diagnóstico temprano. Además, los costes asociados a esta técnica de diagnóstico son elevados. En primer lugar, el coste de adquisición del equipo es alto; por ejemplo, el nuevo equipo adquirido para el Hospital de Badajoz ha supuesto una inversión pública de 942000 euros (Anon 2020). A este coste de adquisición hay que sumarle los del personal especializado en radiología necesario.

El PET es una herramienta de diagnóstico que permite detectar cambios metabólicos en el tejido cerebral y detectar desde etapas tempranas patrones de hipometabolismo en aquellos individuos que sufren demencia degenerativa (Iaccarino *et al.* 2017). Además, se han desarrollado nuevas radiosondas que permiten detectar características patológicas peculiares de la neurodegeneración, por ejemplo, para detectar las proteínas A β y tau. Al igual que ocurre con el MRI, el número de equipos disponibles es muy bajo; además es una técnica invasiva, ya que requiere de la inyección de radiofármacos (Martínez-Lage *et al.* 2018). Todo esto hace que solo aquellos pacientes con un cuadro atípico de la enfermedad sean sometidos a esta prueba. A nivel nacional se cuentan con 84 equipos, 2 de ellos en la comunidad de Castilla y León (Ministerio de Sanidad 2016). Además, los costes asociados a esta tecnología son también elevados. En el caso particular de Castilla y León, uno de los equipos para la exploración por tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) pertenece al Hospital Universitario de Burgos y su precio de adquisición fue de dos millones de euros; precio que no incluye los costes que se incurrieron para poder llevar a cabo las adaptaciones necesarias, como fue la construcción de zonas blindadas a la radiación de los espacios requeridos para la manipulación de radioisótopos, que se contabilizaron en algo menos de 400000 euros (Anon n.d.). El otro PET-TAC se encuentra en el Hospital de Salamanca y su coste fue de tres millones de euros, teniendo en consideración los costes derivados de la contratación de dos médicos, dos técnicos de imagen, dos enfermeros, un auxiliar administrativo y un auxiliar de clínica, profesionales necesarios para poder poner en marcha el equipo («*La Tomografía PET/TAC Ya Ha Ahorrado Dos Millones de Euros Al Sacyl*» | *El Norte de Castilla*, 2014) En los Estados Unidos de América se estima que el coste de la realización de esta prueba ronda los 3000 dólares.

Por último, el análisis del CSF permite detectar marcadores tanto específicos como no específicos de la EA. Los que han demostrado ser más útiles para el diagnóstico de la enfermedad han sido los que dan cuenta de los niveles de proteínas T-tau, P-tau y A β_{42} (Blennow *et al.* 2006). Estos biomarcadores reflejan los tres

principales cambios patológicos provocados por la EA: depósitos de A β , formación de ovillos neurofibrilares intracelulares y la pérdida neuronal (Clark *et al.* 2003; Galasko *et al.* 1998; De Leon *et al.* 2006). A diferencia de las otras dos técnicas comentadas con anterioridad, para poder analizar el CSF, es necesaria una punción lumbar, lo que lo convierte en una herramienta invasiva que puede tener algunas complicaciones que pueden llegar a durar varios días, como la cefalea post-punción (Ministerio de Sanidad n.d.). Las principales ventajas en comparación con las otras dos técnicas son su coste y su accesibilidad (Niemantsverdriet *et al.* 2017). El coste de esta prueba está estimado en ser de unos 158 euros (Ministerio de Sanidad n.d.). Otro punto fuerte de esta técnica de diagnóstico es su alta sensibilidad incluso en etapas tempranas de la enfermedad y es un buen indicador para la posible evolución de los pacientes con DCL a EA (Rossini *et al.* 2020).

2.4 Tratamiento

A día de hoy no se dispone de una cura para la EA. Sin embargo, sí se han desarrollado intervenciones que han resultado ser efectivas en cuanto al aplazamiento de la pérdida cognitiva y funcional, así como en la disminución de las complicaciones derivadas de la enfermedad (N. Falgas, Barreiro, and Sanchez del Valle 2018b). Las intervenciones terapéuticas de la enfermedad deben ser abordada desde varios planos:

- **Tratamiento no farmacológico.** Las distintas intervenciones en la salud física, necesidades sociales y entrenamiento cognitivo han resultado tener en su conjunto grandes beneficios para el paciente (Livingston *et al.* 2020). Se recomienda encarecidamente mantener hábitos de vida saludables y controlar todos los factores de riesgo mencionados con anterioridad.
- **Tratamiento farmacológico.** Los fármacos disponibles en la actualidad son capaces únicamente de actuar sobre los síntomas del proceso neurodegenerativo, como pueden ser los problemas cognitivos y conductuales, pero no sobre sus causas (N. Falgas *et al.* 2018b). Es por esto que existe cierta controversia con respecto al uso de estos fármacos. Tanto es así que, a pesar de seguir estando disponibles en la mayoría de países, Francia ha decidido eliminarlos de su lista por considerar que no ofrecen beneficios substanciales y hace que los médicos dejen de centrarse en otras intervenciones (Redacción de Prescrire en Inglés 2018). Se distinguen dos tipos de fármacos disponibles:
 - Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa. Presentan beneficios en cuanto a la mejora en las capacidades cognitivas de los enfermos, y en las actividades diarias en aquellos pacientes con Alzheimer leve o moderado (Livingston *et al.* 2020).
 - Antagonista de los receptores de N-metil-D-Aspartato. Presenta beneficios en cuanto a la mejora cognitiva, el funcionamiento

global, la conducta y las actividades diarias en los pacientes con Alzheimer moderado o grave (N. Falgas et al. 2018b).

Algunos pacientes con EA presentan depresión, irritabilidad, alteración del sueño o depresión, entre otros síntomas, que deben ser tratados mediante fármacos habituales en trastornos psiquiátricos (N. Falgas et al. 2018b; Livingston et al. 2020).

- **Nuevas terapias.** La mayor parte de los esfuerzos de investigación están enfocados a la obtención de fármacos que sean capaces de detener o retrasar los cambios patológicos de la enfermedad (N. Falgas et al. 2018b). Es decir, el objetivo es el de obtener nuevos fármacos capaces de actuar sobre las causas en lugar de sobre los síntomas, a diferencia de los fármacos actuales. Ya se disponen de varios fármacos en fase de experimentación capaces de reducir los cúmulos de proteínas patológicas depositadas en el cerebro de los sujetos con EA, bien eliminando las ya depositadas o bien bloqueando la agregación (N. Falgas et al. 2018b). Otras líneas de investigación tratan de encontrar la forma de conservar las neuronas existentes. No obstante, se siguen investigando tratamientos para paliar los síntomas de la enfermedad de forma más efectiva que los actualmente disponibles (N. Falgas et al. 2018b).

CAPÍTULO 3:

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

3.1 Introducción

El EEG, junto con el MEG, es la técnica no invasiva más potente para estudiar la dinámica neuronal en tiempo real y relacionar estas dinámicas con enfermedades y capacidades cognitivas (Cohen, 2017). El EEG registra las señales eléctricas que son adquiridas mediante pequeños discos metálicos, denominados electrodos, que se colocan sobre el cuero cabelludo. La generación de estas señales eléctricas tiene lugar en las neuronas piramidales de la corteza cerebral. Las neuronas actúan como pequeños dipolos eléctricos que tienen una polaridad determinada por el tipo de impulso de la célula: inhibitorio o excitatorio. Mediante la amplificación de la diferencia de potencial registrada por los electrodos, el EEG permite estudiar los campos eléctricos cerebrales (Ramos-Argüelles *et al.* 2009).

La información proporcionada por el EEG puede ser estudiada a nivel de sensor o a nivel de fuente. Aunque estas dos técnicas se basan en principios diferentes, ambas deberían proporcionar conclusiones similares acerca de la topología de las redes neuronales estudiadas (Lai *et al.* 2018). El análisis a nivel de fuente surgió para solventar el hecho de que a nivel de sensor el EEG no proporciona información acerca de la neuroanatomía subyacente (Schoffelen and Gross 2009; Van de Steen *et al.* 2019). Otro problema que presenta el estudio a nivel de sensor es que pueden producirse estimaciones espurias de conectividad funcional entre canales debido a los efectos de dispersión del campo y a la conducción de volumen, haciendo que más de un canal pueda captar la actividad de una fuente subyacente (Brookes, Woolrich, and Price 2014; Dominguez *et al.* 2007; Schoffelen and Gross 2009).

La electroencefalografía es una técnica ampliamente utilizada en la práctica clínica por ser una prueba indolora, no invasiva, segura y de bajo coste. Además, la preparación requerida para la realización de esta prueba es mínima, basta con lavarse el pelo la noche anterior y no emplear ningún tipo de lacas, acondicionadores o similares que puedan dificultar la adhesión de los electrodos al cuero cabelludo. También es necesario eliminar el consumo de cafeína durante las 8 horas previas a la prueba y de los medicamentos que puedan afectar al sistema nervioso central (MedlinePlus 2016).

3.2 Historia de la electroencefalografía

Aunque el padre de la electroencefalografía, Hans Berger, jefe de la Unidad de Psiquiatría de la Universidad de Jena, no desarrolló esta técnica hasta 1924, el interés por el estudio de los fenómenos eléctricos en los seres vivos comenzó varios años antes (Merino and Martínez 2007).

El primer científico en estudiar la electricidad animal fue el italiano Luigi Galvani en el año 1770. No obstante, sus descubrimientos no tuvieron toda la aceptación que cabría esperar, ya que el respetado científico Alessandro Volta sostenía que estos hallazgos eran resultado del efecto producido por el estímulo eléctrico de la batería sobre dos metales distintos (Palacios 2002). Posteriormente, el alemán Emil du Bois Raymond, motivado por su fascinación por el fenómeno eléctrico intrínseco en los músculos y nervios, sentó las bases de la electromiografía clínica en su obra "Investigaciones sobre la electricidad animal" (Wyllie 1993). Esta publicación sirvió de inspiración a fisiólogo inglés Richard Caton, responsable de las primeras explicaciones sobre la actividad eléctrica en el cerebro. En 1875, Caton publicó en la *British Medical Journal* sus descubrimientos sobre como la estimulación cortical provoca respuestas motoras discretas y locales en perros (Palacios 2002). El físico y psicólogo austriaco Ernst von Fleischl-Marxow empleó electrodos impolarizables colocados en la superficie cerebral de los perros para estudiar la actividad eléctrica rítmica y descubrió que esta actividad desaparecía tras una anestesia clorofórmica profunda (Palacios 2002). El fisiólogo ruso Ivan Sechenov también llegó a conclusiones interesantes sobre modificaciones en la actividad eléctrica de animales. En concreto, Sechenov estudió como variaban las descargas espontáneas en el bulbo de una rana tras la contracción repetida e incontrolada del nervio ciático (Palacios 2002). Sin embargo, los primeros registros de potenciales eléctricos cerebrales sobre un cráneo intacto no fueron conducidos hasta principios del siglo XX por los rusos Pradvich Nimsky y Pavel Kaufman. Estos experimentos fueron realizados sobre perros (Palacios Sanchez 2020).

Finalmente, el 6 de julio de 1924 Hans Berger realizó por primera vez un registro de EEG en humanos sobre su hijo Klaus de 17 años de edad (Palacios Sanchez 2020). Berger no publicó los resultados de este EEG hasta 1929, donde proclamaba haber descubierto el EEG para el ser humano (Palacios 2002). En 1930, Berger trabajó en una segunda publicación basándose en 1133 registros que practicó a 76 personas. En esta segunda obra identifica dos tipos de ondas, las ondas de mayor voltaje y menor frecuencia a las que bautizó como ondas alfa y las de menor voltaje y mayor frecuencia, las ondas beta (Stevens 1974). A pesar de los grandes descubrimientos de Berger, el psiquiatra alemán no obtuvo el reconocimiento que hubiese cabido esperar en la comunidad científica. Muchos de sus hallazgos fueron tratados con escepticismo e incluso ridiculizados hasta que en el año 1934 sus resultados fueron confirmados por los fisiólogos ingleses Edgar Adrian y Bryan Harold Cabot Matthews en la Universidad de Cambridge mediante amplificadores termoiónicos (Wyllie 1993).

3.3 Neurofisiología

La neurofisiología es la rama de la medicina especializada en el sistema nervioso periférico y central, englobando el componente nervioso de los músculos y órganos sensoriales. Las técnicas empleadas en la neurofisiología clínica se basan principalmente en el registro de la actividad eléctrica o magnética y abarcan la electroencefalografía, electromiografía, potenciales evocados, polisomnografía, MEG y neuromodulación (Morales and Artieda 2009). No obstante, este apartado va a centrarse exclusivamente en la técnica de la electroencefalografía, dado que la herramienta de ayuda al diagnóstico de la EA desarrollada en este TFG está basada en los registros eléctricos recogidos mediante esta técnica.

Como ya se ha visto en apartados anteriores de este TFG, la electroencefalografía es la técnica empleada para el registro y estudio de la actividad eléctrica que tiene lugar en el cerebro (Merino and Martínez 2007). Esta técnica tiene un gran potencial para evaluar todo tipo de trastornos cerebrales: tumores, accidentes cerebrovasculares, epilepsia, Alzheimer, algunos tipos de psicosis o narcolepsia, entre otros (The John's Hopkins Medicine 2019). El EEG también puede ser empleado para analizar la actividad eléctrica global del cerebro para evaluar por ejemplo la presencia de traumas, intoxicaciones por consumo de drogas o la extensión del daño cerebral en pacientes en coma (The John's Hopkins Medicine 2019). Sin embargo, a pesar de la penetración de esta técnica en la práctica clínica, se conoce curiosamente poco sobre cómo los circuitos neuronales producen los registros del EEG que posteriormente son asociados con habilidades cognitivas, funcionamiento cerebral y disfunción (Cohen, 2017).

3.3.1 Ritmos fisiológicos en la actividad eléctrica cerebral

Muchos trastornos cerebrales pueden ser diagnosticados a través de la inspección visual de las señales proporcionadas por el EEG. En los adultos sanos, la amplitud y la frecuencia de estas señales varía de un estado a otro, por ejemplo, de estar despierto a estar dormido. Otro factor de alteración de las propiedades de estas señales es la edad (Sanei and Chambers 2007).

En función de los distintos rangos de frecuencia de las señales cerebrales se distinguen cinco tipos principales de ritmos cerebrales. Estos ritmos se resumen en la tabla 1.

Los primeros ritmos en ser descubiertos fueron los ritmos alfa y beta por Berger. Berger observó que si el sujeto se encontraba en estado relajado y con los ojos cerrados los registros del EEG estaban caracterizados por una amplitud grande y una oscilación de aproximadamente 10 Hz. Bautizó a este tipo de ritmos como ritmos alfa. Por otro lado, los ritmos beta se presentaban cuando el sujeto abría los

Delta	Zeta	Alfa	Beta	Gamma
0,5 - 4 Hz	4 - 8 Hz	8-13 Hz	13-30 Hz	>30 Hz

Tabla 1: Ritmos fisiológicos principales en la actividad eléctrica cerebral y sus rangos de frecuencia.

ojos y las señales captadas por el EEG se volvían más rápidas y con una amplitud más pequeña (Correa 2008). En 1936, Walter llamó ritmos delta a las ondas con frecuencias inferiores a las ondas alfa. Unos años más tarde, concretamente en 1938, Jasper y Andrews introdujeron el término gamma para hacer referencia aquellas oscilaciones de más de 30 Hz. Por último, en 1944 Wolter y Dovey nombraron como ritmos zeta a los ritmos de frecuencia comprendida en el intervalo 4-8 Hz (Kim *et al.* 2005).

Los ritmos delta tienen una frecuencia de entre 0,5 y 4 Hz. Se presentan mayoritariamente durante el sueño profundo, si bien también pueden encontrarse en sujetos despiertos. Aunque es cierto que es fácil confundir este tipo de señales, atenuadas significativamente al atravesar el cráneo, con las generadas por los músculos del cuello y la mandíbula, cercanas a la superficie de la piel, es posible distinguir entre unas y otras sencillamente con los métodos de procesado de señal adecuados (Sanei and Chambers 2007). El origen de estas señales se encuentra en las zonas frontal y parieto-occipital. Estos ritmos pueden presentarse en niños de manera intermitente; sin embargo, su persistencia en personas adultas debe ser sometida a evaluación clínica (Muñoz Ruata 1999).

Los ritmos zeta presentan oscilaciones comprendidas entre 4 y 8 Hz. Aparecen en las zonas parietal y temporal durante estados de somnolencia, sueño en fase de movimientos oculares rápidos (REM), privación del sueño, estados hipnóticos, meditación profunda, inspiración creativa y durante manifestaciones del subconsciente. Estos ritmos tienen un papel fundamental durante la infancia y la niñez. La predominancia de este ritmo en adultos despiertos se consideran resultado de alguna anomalía patológica. Los cambios en los ritmos de las ondas zeta son uno de los focos de atención principales en estudios sobre madurez y sensibilidad (Donchin, Spencer, and Wijesinghe 2000; Muñoz Ruata 1999; Sanei and Chambers 2007).

Los ritmos alfa presentan frecuencias de entre de entre 8 y 13Hz y aparecen fundamentalmente en el lóbulo occipital. La mayoría de las personas adultas producen ritmos alfa con sus ojos cerrados; por ello, hay quien considera este tipo de ondas como un patrón de espera o de exploración producido por las regiones visuales del cerebro. Sin embargo, la apertura de los ojos, la escucha de sonidos poco familiares, la ansiedad, la atención o la concentración mental hacen que estos ritmos se atenúen o incluso desaparezcan (Bayliss 2001). Los trastornos del aprendizaje han sido relacionados con un aumento de los ritmos alfa en las regiones temporo-parietales, como es el caso de la dislexia (Ortiz *et al.* 1992).

Los ritmos beta hacen referencia a la actividad eléctrica con frecuencias superiores a los 13 Hz e inferiores a los 30 Hz y pueden encontrarse en las zonas frontales y centrales del cerebro. Estas oscilaciones están presentes en los adultos sanos durante el pensamiento activo, atención activa en el mundo exterior o resolución de problemas concretos. Los ritmos beta aumentan cuando una persona se encuentra en estado de pánico (Sanei and Chambers 2007).

Por último, los ritmos gamma se caracterizan por tener una frecuencia superior a los 30 Hz y aparecen en las zonas frontal y central del cerebro. Este tipo de ondas son consideradas un buen indicador de la sincronización relacionada con eventos del cerebro (Sanei and Chambers 2007).

En la figura 1 se muestran los ritmos cerebrales principales con sus niveles de amplitud habituales.

3.3.2 Adquisición del EEG

El EEG es una de las técnicas principales para el estudio de cambios funcionales y fisiológicos del cerebro ya que se trata de una herramienta no invasiva, indolora y de bajo coste. Para su realización, es necesaria la colocación de varios electrodos sobre el cuero cabelludo. Cuantos más electrodos se utilicen, mayor será la resolución espacial, pero el volumen de datos a manejar se incrementará notablemente; esto implica un aumento sustancial de la carga computacional y un mayor coste computacional. Por ejemplo, si se realiza un registro durante una hora utilizando 128 electrodos y una frecuencia de muestreo de 500 muestras/segundo y se codificara las muestras con 16 bits se necesitará $128 \times 60 \times 60 \times 500 \times 16 \approx 3,68$ Gbits (Sanei and Chambers 2007), cifra que se vería reducida a la mitad si en lugar de 128 electrodos utilizásemos 64.

En 1947, durante el Primer Congreso Internacional de la Federación de EEG celebrado en Londres, se expuso la necesidad de establecer un convenio para estandarizar la colocación de los electrodos sobre el cuero cabelludo para el registro de la actividad eléctrica cerebral (Klem *et al.* 1999). Esta tarea fue encomendada al doctor Herbert Henri Jasper, quien dos años más tarde, en el Segundo Congreso Internacional de la Federación de EEG celebrado en París, presentó el sistema internacional 10-20 (Klem *et al.* 1999). Este nombre es debido a que, según este

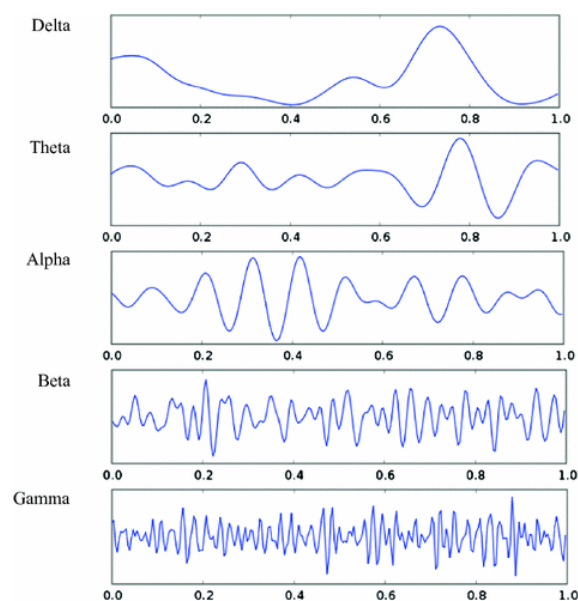


Figura 1: Ritmos cerebrales principales (Siuly *et al.*, 2016).

sistema, los electrodos deben estar separados entre el 10% y el 20% de la distancia total comprendida entre los puntos de referencia del cráneo. Estos puntos son nasión, inión y puntos preauriculares (Anon n.d.; Talamillo García 2011). Encontramos una representación de este esquema en la figura 2.

La nomenclatura de los electrodos (ver figura 2) viene dada por una combinación de letras y números. Las letras dan cuenta la región cerebral sobre la que se coloca el electrodo: Fp (región fronto-polar), F (lóbulo frontal), T (lóbulo temporal), C (lóbulo central), P (lóbulo parietal) y O (lóbulo occipital) (Anon n.d.). Por otro lado, el número hace referencia a la posición de los electrodos, incrementándose al movernos desde las zonas anteriores a las posteriores. Cabe señalar además que los electrodos que se colocan sobre el lado derecho tienen asociada una numeración par, estando reservados los números impares para los del lado izquierdo (Talamillo García 2011).

En la actualidad se emplean gorros de electrodos ya colocados siguiendo este sistema como el de la figura 3. Una vez colocado este gorro sobre el cuero cabelludo del paciente, el personal de enfermería procede a inyectar en cada uno de estos electrodos el gel conductor (Talamillo García 2011).

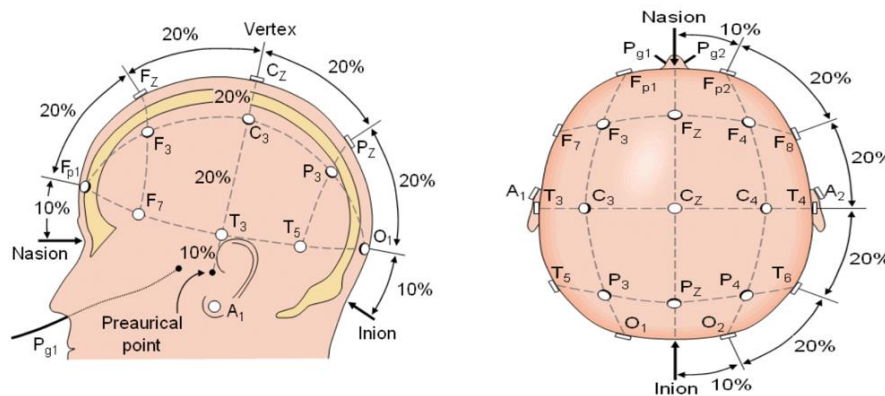


Figura 2: Diagrama sistema 10-20 (Manual Sistema 10/20 Internacional, n.d.).



Figura 3: Gorro con electrodos ya incorporados para la realización del EEG (Talamillo García, 2011).

Se distinguen dos tipos montajes: bipolar y referencial. La diferencia entre ellos radica en que para el bipolar la diferencia de voltaje es registrada entre dos electrodos dispuestos sobre áreas de actividad cerebral, mientras que en el referencial la diferencia de potencial registrada es entre un electrodo colocado en una zona de actividad cerebral y un segundo electrodo ubicado en una zona eléctricamente inactiva (lóbulo de la oreja o mentón, típicamente) o el promedio de todos o parte de los electrodos activos (Ramos-Argüelles *et al.* 2009).

3.3.3 Acondicionamiento de la señal

La señal cruda del EEG tiene una amplitud del orden de los μV . Para poder extraer la información efectiva es necesario amplificar la señal antes de realizar la conversión analógico-digital y realizar un filtrado del ruido para conseguir señales adecuadas para el procesamiento y visualización (Sanei and Chambers 2007).

3.4 Cambios en la señal del EEG como consecuencia de la EA

Obtener un diagnóstico de la EA es complicado y muchos de sus primeros síntomas son confundidos con el envejecimiento normal (Dauwels, Vialatte, and Cichocki 2011). Como se ha indicado previamente, el diagnóstico de la EA es clínico, en otras palabras, los especialistas realizan su diagnóstico en base a los síntomas que presenta el paciente, la exploración neurológica y otras pruebas recogidas en el consenso médico vigente (N. Falgas *et al.* 2018a). Algunas de las pruebas llevadas a cabo durante el proceso diagnóstico son el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), análisis de sangre, análisis del CSF, examinación neurológica o técnicas de imagen (Weiner 2009). El EEG no se encuentra en ninguna de las guías de diagnóstico internacionales (Babiloni *et al.* 2020). Sin embargo, en los últimos años, numerosos grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en estudiar cómo utilizar todo el potencial ofrecido por el EEG en el diagnóstico de la EA.

La pérdida y disfunción sináptica son eventos tempranos en la progresión de la EA, por lo tanto, las medidas de déficits funcionales cerebrales son posibles marcadores tempranos de la enfermedad (Smailovic and Jelic 2019). La electroencefalografía es un método diagnóstico no invasivo y ampliamente disponible que proporciona información directa sobre la actividad sináptica del cerebro en tiempo real (Smailovic and Jelic 2019). Además, es una técnica menos costosa que la mayoría de las disponibles en la actualidad (Rossini *et al.* 2020). Esto, junto a su portabilidad convierten al EEG en el candidato perfecto a herramienta de *screening* a gran escala de la población de riesgo de EA (Rossini *et al.* 2020). Obtener una herramienta que permita realizar diagnósticos masivos en la población desde el inicio de la enfermedad facilitaría en gran medida conseguir el tan necesario diagnóstico temprano de la enfermedad.

Los tres cambios principales observados al comparar los registros de pacientes cognitivamente sanos con aquellos que sufren la enfermedad son la

ralentización, la pérdida de complejidad y la presencia de perturbaciones en la sincronía de la señal del EEG (Torres-Rodríguez and Álvarez Velasco 2020).

- Ralentización del EEG.

En el epígrafe 3.3 Neurofisiología, se han estudiado las distintas bandas de frecuencia de interés del EEG. La EA y el DCL parecen afectar a estas bandas de forma diferente, estando estas patologías relacionadas con un incremento en la potencia y amplitud de las bandas de baja frecuencia (delta y zeta) y un decremento en las de alta frecuencia (alfa y beta) (Torres-Rodríguez and Álvarez Velasco 2020). Estos cambios tienen lugar de forma gradual con el avance de la enfermedad, produciéndose en primer lugar un incremento de la potencia en las bandas zeta y beta y en segundo lugar un decremento de la potencia en las bandas alfa y beta (Babiloni *et al.* 2020).

- Reducción de la complejidad/irregularidad de la señal del EEG.

Los recientes avances en los métodos analíticos no lineales para la electroencefalografía han corroborado la reducción de la complejidad de las dinámicas espaciotemporales en el cerebro con el progreso de la EA (Nobukawa *et al.* 2019). Esta reducción de complejidad de la señal del EEG puede medirse mediante la entropía wavelet o con la entropía muestral (Santos Toural, Montoya Pedrón, and Marañón Reyes 2021). Una posible explicación de la pérdida de complejidad podría ser que, al producirse una pérdida de neuronas y perturbaciones en el acoplamiento funcional y anatómico como consecuencia de la EA y DCL, menos neuronas interactúan entre sí y los patrones de actividad neuronal y dinámica se vuelven más simples y predecibles (Dauwels, Vialatte, and Cichocki 2010). Es posible además que este fenómeno esté estrechamente ligado con la ralentización de la señal, puesto que las señales más lentas son intrínsecamente más regulares (Dauwels *et al.* 2010).

- Perturbaciones en la sincronía de la señal del EEG.

Las perturbaciones en la sincronía de la señal del EEG es otro de los cambios que experimentan los sujetos patológicos frente a los adultos cognitivamente sanos de su misma edad (Torres-Rodríguez and Álvarez Velasco 2020). Una de las medidas más empleadas para medir estas perturbaciones es la coherencia (Torres-Rodríguez and Álvarez Velasco 2020). Este parámetro mide la consistencia de fase entre dos señales de dos canales distintos para cada banda de frecuencia (Smailovic and Jelic 2019). Los enfermos de EA presentan valores de coherencia inferiores a los de los sujetos sanos para todas las bandas, especialmente en las bandas alfa y beta (Babiloni *et al.* 2020).

CAPÍTULO 4: REDES DE ASOCIACIÓN

4.1 Situación actual del tema

La frase “vivimos en un mundo conectado” quizá sea la que mejor capture el por qué las redes han ido cobrando cada vez mayor interés en los últimos años (Kolaczyk and Csárdi 2020). Desde las redes sociales como Facebook hasta la Web y el Internet, estamos rodeados de ejemplos de formas en las que interaccionamos entre nosotros (Kolaczyk and Csárdi 2020). De un modo similar, estamos conectados a nivel de varias instituciones (gobiernos), procesos (economías) e infraestructuras (la red global de aerolíneas). Los seres humanos no somos los únicos que formamos parte de sistemas complejos e interconectados (Kolaczyk and Csárdi 2020). Observando el mundo que nos rodea, es posible apreciar gran variedad de ejemplos de estos sistemas, desde ecosistemas enteros, hasta redes alimentarias biológicas, colecciones de genes que interactúan entre sí o neuronas que se comunican entre ellas (Kolaczyk and Csárdi 2020).

El auge de internet y el acceso a ordenadores potentes y económicos han permitido recopilar y analizar datos de red a gran escala, así como desarrollar gran variedad de nuevas herramientas teóricas para la extracción de información a partir de redes de distintos tipos (Newman 2010). Esto ha convertido a las redes en la herramienta interdisciplinar que ha permitido lograr grandes avances en múltiples campos, desde las ciencias de computación a la biología, la psicología o las redes sociales (Newman 2010).

Uno de los campos que se ha aprovechado de estos avances es el campo de la psicología (Borsboom and Cramer 2013; Cramer *et al.* 2010). En este ámbito estas innovadoras técnicas han sido empleadas para estudios en temas tan diversos como el efecto de la salud sobre la calidad de vida (Kossakowski *et al.* 2016), la psicopatología (Borsboom and Cramer 2013) o la psicosis (Jimeno *et al.* 2020). En cuanto al estudio de la calidad de vida, se parte de una red para pacientes con cáncer, otra para sujetos sanos y otra que combina ambos tipos de sujetos. Comparando y analizando las estructuras de estas redes, el estudio llega a la conclusión de que mantener una rutina diaria se traduce en una mejor calidad de vida, independientemente de la salud física (Kossakowski *et al.* 2016). Con respecto a la psicopatología, Borsboom y Cramer sostienen que los trastornos mentales son el resultado de la iteración causal entre síntomas (preocupación → insomnio → fatiga) que posiblemente se realimentan entre ellos (consumir drogas para olvidar los problemas derivados del consumo de drogas) (Borsboom and Cramer 2013). Estudiando las distintas redes de síntomas, Borsboom y Cramer tratan de construir modelos de simulación que imiten las dinámicas e interacciones entre estos síntomas (Borsboom and Cramer 2013). Por último, en cuanto al uso de estas innovadoras técnicas en el ámbito de la psiquiatría, Jimeno *et al.* emplean redes de

asociación para identificar los síntomas principales a tratar en la psicosis temprana o sospechada (Jimeno *et al.* 2020).

Los avances en las técnicas de análisis de redes también han sido de gran utilidad en el diagnóstico de distintas enfermedades, como la epilepsia (Drenthen *et al.* 2018). En este estudio se construyen redes de covarianza estructural a nivel de grupo para sujetos con convulsiones focales y controles. Mediante el análisis de estas redes, siguiendo la metodología de *add-one-patient*, el estudio concluye que las correlaciones entre las variaciones interregionales del grosor cortical reflejan características y respuestas de la enfermedad, así como los déficits en pacientes con epilepsia y convulsiones focales (Drenthen *et al.* 2018).

Otro ejemplo del uso de estas nuevas técnicas son las redes genéticas (Gutiérrez-Díez *et al.* 2021). Este estudio investiga el papel de las interacciones entre genes, empleando teoría de grafos y de información, análisis de redes de coexpresión diferencial y análisis de regresión múltiple, en la protección contra el cáncer de mama. El estudio concluye que el pecho de las mujeres que han dado a luz presentan más módulos en las redes, con una mayor densidad y una estructura genómica que realiza funciones adicionales y más complejas (Gutiérrez-Díez *et al.* 2021).

4.2 Introducción a las redes de asociación

Las redes de asociación son un tipo de redes en el que los nodos vienen dados por las variables que se incluyen en un análisis y los enlaces representan algún tipo de relación estadística entre estas variables (Epskamp, Borsboom, *et al.* 2018). Estas redes ofrecen gran potencial como herramienta de integración de información y exploración de las relaciones entre diversas variables.

En el marco de este TFG, la relación estadística empleada para representar los enlaces entre los distintos nodos ha sido el coeficiente de correlación de Pearson. Este tipo particular de redes de asociación se conocen como redes de correlación. La información proporcionada por estas redes puede ser resumida mediante matrices de correlación, donde el elemento a_{ij} es el coeficiente de correlación entre las variables i y j . Si se desea incorporar el efecto de una tercera o más variables en la correlación entre dos variables, en lugar del coeficiente de correlación deben emplearse correlaciones parciales (Vinuesa 2016).

Entre las múltiples ventajas de las redes de asociación se encuentra su gran potencial para integrar información de distinto tipo para poder extraer conclusiones acerca de las relaciones entre múltiples variables. Además, esta metodología es muy versátil, pues como se ha visto a lo largo de este capítulo puede ser empleada en para finalidades muy variadas, desde obtener la huella fisiológica de una enfermedad hasta modelar el comportamiento de un ecosistema.

Entre las limitaciones se destaca que una vez computadas la distintas redes, la extracción de información a partir de ellas no siempre es inmediata. Se requiere del diseño e implementación de distintos algoritmos y/o el cálculo de diversos parámetros de red. El algoritmo implementado para la obtención de un diagnóstico

para al EA desarrollado en este TFG se explica en el [apartado 5.2.2 Sistema de clasificación](#). Sin embargo, hasta encontrar el algoritmo que ofrecía resultados aceptables se han realizado múltiples pruebas con otros algoritmos (*leave-one out*, *add-one patient*, entre otros).

Existen múltiples softwares y herramientas disponibles para el cómputo y análisis de estas redes. Las empleadas en la elaboración de este TFG han sido Gephi, Matlab y R.

Gephi es el software líder para la visualización y análisis de todo tipo de gráficos y redes (Gephi n.d.). Se trata de un software de código abierto y gratuito con un motor redenzado 3D con el que muestra gráficos en tiempo real (Bastian, Heymann, and Jacomy 2009). Esta herramienta permite a los usuarios estudiar las propiedades de gráficos y redes en detalle. Gephi soporta prácticamente cualquier tipo de redes, incluyendo redes complejas, redes jerárquicas, redes dinámicas y redes temporales (Khokhar 2015). Ha sido desarrollado en Java, por lo que es una aplicación multiplataforma que puede ser usada en cualquier sistema operativo (Khokhar 2015). En este TFG ha sido de gran utilidad para obtener una representación visual de la estructura de asociaciones de las distintas redes, representando con un mayor grosor aquellas correlaciones más significativas. Aunque Gephi ofrece múltiples opciones de *layout*, para la disposición de los nodos, el empleado en este TFG ha sido el algoritmo Fruchterman-Reingold, uno de los más frecuentes. Este algoritmo propuesto por Fruchterman y Reingold en 1991 está fundado en la física de partículas (Fruchterman and Reingold 1991). Este algoritmo se basa en la analogía de enlaces como muelles y nodos como fuerzas que se repelen, independientemente de que estén conectados o no. El algoritmo emplea un proceso iterativo para ajustar la disposición de los nodos de forma que se minimice la energía del sistema (Hansen *et al.* 2020; Ridao, Doorn, and Kaplan n.d.).

Matlab es un lenguaje de programación cuyo nombre proviene de Matrix Laboratory, pues su tipo de dato básico es la matriz. Esta herramienta es utilizada para una gran variedad de fines: desarrollo e implementación de algoritmos, modelado y simulación, representación de gráficos y análisis y procesamiento de datos, entre otros (Gilat 2006). El programa estándar proporciona una serie de funciones que pueden ser utilizadas para los problemas más comunes. Sin embargo, a mayores de estas funciones estándar, Matlab incorpora una serie de librerías conocidas como *toolbox* para la resolución de problemas más específicos (Gilat 2006). Uno de los *toolbox* más interesantes para el análisis y modelado de datos es *Statistics and Machine Learning Toolbox*, que incluye funciones para estadística descriptiva, visualización y agrupación para el análisis exploratorio de datos y comprobaciones de hipótesis, entre otros (Matlab 2015).

En último lugar R es un entorno de software libre y un lenguaje de programación interpretado empleado para la computación estadística y gráfica (The R Foundation 2018). De forma similar a los *toolbox* de Matlab, en R se emplean paquetes. Estos paquetes son las unidades fundamentales de código R reproducible (Zucchini, MacDonald, and Langrock 2018). Incluyen funciones R reutilizables, la documentación que describe como usarlas y datos de muestra (Zucchini *et al.* 2018).

Para el análisis y visualización de redes, dos de los paquetes más útiles son *qgraph* y *igraph*. *Qgraph* es un paquete que proporciona una interfaz para la visualización de datos mediante técnicas de modelado de redes (Epskamp *et al.* 2012). Este paquete se diferencia de otros diseñados para la visualización y análisis de redes como *network*, *statnet* o *igraph* en que ha sido desarrollado específicamente para la visualización de datos estadísticos (Epskamp *et al.* 2012). Algunas de las funciones que se incluyen en este paquete son *centrality* (computa y devuelve el grado, *closeness*, *betweenness*, la longitud de camino más corta, y la longitud de camino más corta entre cada par de nodos de la red), *clustcoef_auto* (devuelve el coeficiente de agrupamiento) o *cor_auto* (que computa de forma automática una matriz de correlación para los datos de entrada) (Epskamp *et al.*, 2018). *Igraph* es un paquete que contiene rutinas para gráficos simples y análisis de redes (Csardi 2015). Este paquete puede manejar gráficos grandes muy bien y proporciona funciones para generar gráficos aleatorios y regulares, representación y visualización de gráficos, métodos de centralidad y mucho más (Csardi 2015). Algunas de las funciones de este paquete son *centr_betw* (centraliza un grafo en función del *betweenness* de sus vértices), *plot.igraph* (para representar gráficos) o *transitivity* (mide la probabilidad de que los vértices adyacentes de un vértice estén conectados) (Csardi 2015).

CAPÍTULO 5: MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Materiales

Los datos empleados para la realización de este TFG han adquiridos en el marco del proyecto europeo ‘Análisis y correlación entre el genoma completo y la actividad cerebral para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer’ (Proyecto POCTEP 0378_AD_EEGWA_2_P). Este epígrafe se encuentra dividido en dos apartados. En el primero de ellos se introducirán las características de los sujetos que componen la base de datos (BBDD). En el segundo apartado se definirán las variables de esta BBDD que van a ser empleadas para la construcción de las redes de asociación.

5.1.1 Sujetos

La BBDD de partida cuenta con:

- 51 controles cognitivamente sanos de edad avanzada (C).
- 51 enfermos con DCL.
- 150 enfermos con EA que se dividen a su vez en:
 - 50 enfermos con EA leve (MIL).
 - 50 enfermos con EA moderada (MOD).
 - 50 enfermos con EA severa (SEV).

Todos los sujetos incluidos en la BBDD residían en el norte de Portugal y en Catilla y León.

En la tabla 2 se encuentra un resumen estadístico de los datos socio-demográficos y clínicos más representativos, edad, sexo, educación y MMSE, para lograr una mejor comprensión de la distribución de los distintos grupos considerados.

a		Sujetos no patológicos (C)	Sujetos patológicos (DCL, EA)
Número de sujetos		51	201
Edad (años)	media	80,14	81,84
	SD	7,09	7,79
	IQR	11,00	10,50
Sexo	M:F	26:25	50:151
Educación	A:B	37:14	181:20

b		DCL	EA
Número de sujetos		51	150
Edad (años)	media	85,53	80,58
	SD	7,25	7,58
	IQR	9,00	10,00
Sexo	M:F	15:36	35:115
Educación	A:B	45:6	136:14

c		EA MIL	EA MOD	EA SEV
Número de sujetos		50	50	50
Edad (años)	media	80,46	81,30	79,98
	SD	6,93	8,04	7,82
	IQR	10,00	10,00	11,50
Sexo	M:F	21:29	7:43	7:43
Educación	A:B	42:8	44:6	50:0

Tabla 2: Datos socio-demográficos y clínicos más representativos de la base de datos empleada (a) sujetos patológicos y no patológicos, (b) DCL y EA y (c) EA MIL, EA MOD, EA SEV. SD: standard deviation, desviación estándar. IQR: interquartile range, rango intercuartil. M: masculino, F: femenino, A: Educación primaria o inferior. B: estudios secundaria o superior.

5.1.2 Variables

En cuanto a los datos de esta BBDD incluidos en el análisis, tenemos datos socio-demográficos, clínicos y neurofisiológicos calculados a partir de la actividad EEG.

- **Variables sociodemográficas.** En el punto [2.1 Introducción](#) de este TFG se han analizado varios de los factores de riesgo más relevantes en el desarrollo y progresión de la EA. Estos factores de riesgo son responsables de hasta el 40% de los casos de demencia en todo el mundo (Livingston *et al.* 2020). Por esta razón, con el objetivo de explorar las relaciones entre los factores de riesgo y la evolución de la enfermedad, se ha decidido incluir en el análisis las siguientes variables socio-demográficas:
 - **Edad:** edad que tenían los sujetos cuando su información fue incorporada a la BBDD.
 - **Sexo:** sexo del sujeto, puede ser femenino o masculino.
 - **Educación:** nivel de educación máximo alcanzado por el sujeto. Se distinguen dos tipos de sujetos: sujetos que han finalizado estudios superiores y sujetos que han completado estudios primarios o inferiores.

- **Alimentación:** recoge el tipo de alimentación que lleva el sujeto o si padece alguna intolerancia alimentaria. Las distintas opciones consideradas son: equilibrada, normal, mediterránea, antidiabética u otros
- **Ejercicio físico:** da cuenta de si el sujeto es un sujeto sedentario o si realiza algún tipo de actividad física.
- **Comorbilidades sensoriomotoras:** esta variable indica si el sujeto ha sufrido algún tipo de accidente que pueda afectar a sus capacidades sensoriales o motoras como, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico.
- **Cardiovascular:** proporciona información sobre la salud cardiovascular del sujeto.
- **Alcoholismo:** esta variable resume si el sujeto consume alcohol o no de forma regular.
- **Hormonal:** indica la presencia de enfermedades resultado de alteraciones hormonales como la diabetes.
- **Tabaquismo:** esta variable da cuenta de si el sujeto es exfumador, fumador o no fumador.
- **Datos clínicos.**
 - **MMSE:** el MMSE es la herramienta de cribado de demencia universalmente aceptada. Esta prueba consiste en un breve test desarrollado en 1975 por Folstein y modificado posteriormente en 1990 por Galasko que incluye preguntas de orientación, atención, memoria y lenguaje (Galea and Woodward 2005). Según esta prueba, si el individuo obtiene una puntuación inferior a 23 sobre 30 es probable que padezca demencia (Carpenter *et al.* 2019).
- **Parámetros neurofisiológicos extraídos del EEG.** En el epígrafe 3.4 Cambios en la señal del EEG como consecuencia de la EA, se ha visto que la EA provoca alteraciones en la señal eléctrica cerebral. Con la finalidad de lograr una mejor comprensión de la relación entre los cambios y la evolución de la EA, se ha decidido incluir distintos parámetros neurofisiológicos en el análisis. Se han incluido parámetros espectrales, no lineales, de conectividad y de red.
 - **Parámetros espectrales.** Los parámetros espectrales cuantifican las propiedades de la densidad espectral de potencia (DEP) normalizada.
 - **IAF** (frecuencia alfa individual, *individual alpha frequency*): cuantifica la frecuencia a la que se alcanza la potencia máxima en los ritmos alfa (Ruiz-Gómez *et al.* 2018).
 - **MF** (frecuencia mediana, *median frequency*): este parámetro resume en un índice la distribución del contenido espectral de la señal (Rodríguez-González *et al.* 2020). La MF recoge la frecuencia a la que se alcanza el 50% de la potencia de la DEP (Gutiérrez-de Pablo *et al.* 2020).
 - **RP** (potencia relativa, *relative power*): la RP cuantifica la activación de los osciladores neuronales en un rango de frecuencias dado en relación con la actividad cerebral global (Rodríguez-González *et al.* 2020). Esta RP ha sido calculada para

- cada una de las 6 bandas de frecuencia: delta, zeta, alfa, beta 1, beta 2 y gamma.
- **SE** (entropía espectral de Shannon, *Shannon spectral entropy*): es una medida que cuantifica el grado de sesgo de la distribución de valores (Bruhn *et al.* 2001).
- **Parámetros no lineales.** El cerebro es un sistema complejo en el que se pueden encontrar interacciones no lineales a diferentes niveles, lo que convierte a la no linealidad en una propiedad intrínseca de las señales neuronales (Andrzejak *et al.* 2001; Stam 2005).
- **SampEn** (entropía muestral, *Sample entropy*): este parámetro da cuenta de la irregularidad de una serie temporal (Ruiz-Gómez *et al.* 2018).
 - **LZC** (complejidad de Lempel-Ziv, *Lempel-Ziv complexity*): esta medida estima la complejidad de una serie temporal (Ruiz-Gómez *et al.* 2018).
 - **CTM** (medida de la tendencia central, *central tendency measure*): la CTM cuantifica la variabilidad de una serie temporal en base a las diferencias de primer orden (Ruiz-Gómez *et al.* 2018).
- **Parámetros de conectividad.** Los parámetros de conectividad aportan información acerca de las interacciones de la red subyacente (Fraschini *et al.* 2019).
- **AEC** (correlación de la envolvente de la amplitud, *amplitude envelope correlation*): la AEC es un parámetro que estima la correlación entre dos señales en base a su amplitud (Ruiz-Gómez *et al.* 2019). Este parámetro ha sido calculado para cada una de las 6 bandas frecuenciales: delta, zeta, alfa, beta 1, beta 2 y gamma.
 - **PLI** (índice del retardo de fase, *phase lag index*): el PLI mide la asimetría de la distribución de diferencias de fase entre dos series temporales (Núñez *et al.* 2019). Este parámetro nació con el objetivo de corregir los efectos de la conducción de volumen de otros parámetros (Briels *et al.* 2020). El PLI ha sido calculado para cada una de las 6 bandas frecuenciales: delta, zeta, alfa, beta 1, beta 2 y gamma.
- **Parámetros de red.** Estos parámetros se emplean para caracterizar la estructura de las redes. Todos estos parámetros han sido calculados para la AEC y el PLI para cada una de las bandas de frecuencia típicas: delta, zeta, alfa, beta 1, beta 2 y gamma.
- **CIC** (coeficiente de agrupamiento, *clustering coefficient*): es un parámetro que representa la fracción de vecinos de un nodo que también son vecinos entre sí (Watts and Strogatz 1998).
 - **Comp** (complejidad): es un parámetro que resume el grado de interrelación de los nodos de la red (Kaimann 1975).
 - **Eff** (eficiencia): esta medida se define como el promedio del inverso de la longitud de camino y se emplea normalmente como medida de integración (Rubinov and Sporns 2010).

- **H** (entropía): es una medida de incertidumbre (Sanei and Chambers 2007). Cuanto mayor sea la entropía, mayor será la incertidumbre de la red.
- **PL** (longitud de camino, *path length*): indica el número promedio de conexiones del camino más corto entre dos nodos (Rubinov and Sporns 2010). Esta medida se emplea normalmente para medir la integración funcional (Rubinov and Sporns 2010).
- **Strength**: este parámetro se define como la suma de los pesos de todos los enlaces de un nodo (Anon 2016). La diferencia entre el grado y *strength* es que el grado distingue si los enlaces son entrantes y salientes mientras que *strength* simplemente suma todos los pesos de los enlaces (Rubinov and Sporns 2010).

5.2 Métodos

Este segundo epígrafe del capítulo se encuentra subdividido en tres apartados. En el primero de ellos se presentarán los distintos modelos planteados para la generación de las redes de asociación. Por otro lado, en el segundo apartado se presentará el algoritmo de clasificación planteado para, a partir de estas redes de asociación, desarrollar una herramienta para determinar a qué grupo pertenece un nuevo sujeto. Para finalizar el capítulo, se explicará la metodología seguida para el estudio de la estabilidad de las distintas redes generadas.

5.2.1 Modelos

Con el objetivo de construir redes de asociación que reflejen la evolución de la estructura de relaciones en las diferentes etapas de la EA y estudiar si es posible obtener una herramienta diagnóstica en base a estas redes se han propuesto varios modelos, como se refleja en la figura 4.

En función de las variables incluidas en el análisis, se distinguen tres modelos principales:

- **Modelo reducido.** Las variables consideradas en este modelo son las resumidas en la tabla 3. Este modelo es el más sencillo y por lo tanto el menos costoso computacionalmente. Este modelo incluye únicamente aquellas variables sociodemográficas más directas y fáciles de obtener: edad, sexo y nivel educativo. En cuanto a los parámetros neurofisiológicos, este modelo incluye parámetros espectrales (IAF y MF), no lineales (SampEn) y de conectividad (PLI y AEC).
- **Modelo ampliado.** En la tabla 4 se recogen las variables incluidas en este modelo. En relación con las variables sociodemográficas, este modelo incluye las tres variables incluidas en el modelo reducido además de la alimentación, ejercicio físico, comorbilidades sensoriomotoras, problemas cardiovasculares, alcoholismo, enfermedades hormonales y tabaquismo. Estas variables son algo más difíciles de adquirir, es necesario realizar algunas pruebas y algunas de ellas se basan

únicamente en las respuestas del paciente. Por esta razón, este modelo, aunque algo más completo que el anterior, tiene una mayor complejidad. El coste computacional de este modelo también es superior. En lo que respecta a los parámetros neurofisiológicos, los parámetros considerados son exactamente los mismos que los del modelo reducido: parámetros espectrales (IAF y MF), no lineales (SampEn) y de conectividad (PLI y AEC).

- **Modelo completo.** Este modelo incorpora las variables especificadas en la tabla 5. Por un lado, los parámetros socio-demográficos son exactamente los mismos que los incluidos en el modelo ampliado. Por otro lado, se incluye un mayor número de parámetros neurofisiológicos. En cuanto a los parámetros espectrales, además de los indicados en los dos modelos anteriores, se han incluido la RP y la SE. En los parámetros no lineales se han añadido CTM y LZC. Los parámetros de conectividad son los mismos que los incluidos en los modelos reducido y ampliado: PLI y AEC. A mayores, con la finalidad de estudiar el impacto de los parámetros de red se ha estudiado el modelo completo incluyendo y sin

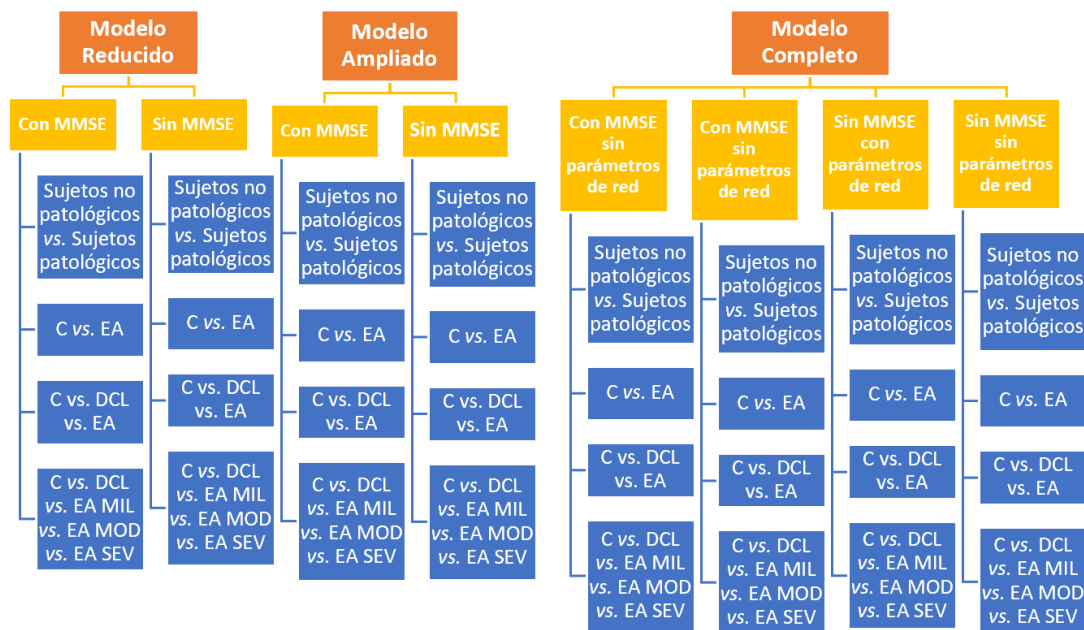


Figura 4: Modelos considerados en función las variables incluidas y del sistema de clasificación elegido.

incluir estos parámetros. Este modelo es el más complejo y el más costoso computacionalmente.

Variables sociodemográficas	Edad	
	Sexo	
	Educación	
Datos clínicos	MMSE	
Parámetros neurofisiológicos (EEG)	Espectrales	IAF
		MF
	No lineales	SampEn
	de Conectividad	PLI (6 bandas)
		AEC (6 bandas)

Tabla 3: Parámetros modelo reducido.

Variables sociodemográficas	Edad	Comorbilidades sensoriomotoras
	Sexo	Cardiovascular
	Educación	Alcoholismo
	Alimentación	Hormonal
	Ejercicio físico	Tabaquismo
Datos clínicos	MMSE	
Parámetros neurofisiológicos (EEG)	Espectrales	IAF
		MF
	No lineales	SampEn
	de Conectividad	PLI (6 bandas)
		AEC (6 bandas)

Tabla 4: Parámetros modelo ampliado.

Variables sociodemográficas	Edad	Comorbilidades sensoriomotoras	
	Sexo	Cardiovascular	
	Educación	Alcoholismo	
	Alimentación	Hormonal	
	Ejercicio físico	Tabaquismo	
Datos clínicos	MMSE		
Parámetros neurofisiológicos (EEG)	Espectrales	IAF	RP (6 bandas)
		MF	SE
	No lineales	LZC	CTM
		SampEn	
	de Conectividad	AEC (6 bandas)	PLI (6 bandas)
		AEC CIC (6 bandas)	PLI CIC (6 bandas)
	de Red	AEC Comp (6 bandas)	PLI Comp (6 bandas)
		AEC Eff (6 bandas)	PLI Eff (6 bandas)
		AEC Grado (6 bandas)	PLI Grado (6 bandas)
		AEC H (6 bandas)	PLI H (6 bandas)
		AEC PL (6 bandas)	PLI PL (6 bandas)
AEC Strength (6 bandas)		PLI Strength (6 bandas)	

Tabla 5: Parámetros modelo completo.

Para cada uno de estos modelos planteados hasta el momento se distinguen dos variaciones distintas, una de ellas incluyendo el MMSE y otra sin incluirlo. Como se ha mencionado en el apartado anterior, el MMSE es una prueba de cribado de demencia universal. El MMSE presenta grandes ventajas como su rapidez o su bajo coste. Sin embargo, presenta también una serie de limitaciones: los resultados dependen en gran medida del nivel educacional del sujeto (Schmand *et al.* 1995), la edad, el bagaje cultural, delirios o depresión (Galea and Woodward 2005). Además, se puede dar el caso de sujetos que no sepan o no puedan escribir o que los resultados se vean condicionados por los nervios del paciente. Por esta razón, con el objetivo de estudiar bajo qué circunstancias es posible prescindir del MMSE, se ha decidido construir las redes considerando y sin considerar esta variable.

En función de los distintos estadios de la enfermedad que se pretenda caracterizar se distinguen 4 modelos:

- **Sujetos no patológicos vs. Sujetos patológicos.** En este modelo se pretende caracterizar las asociaciones entre las variables incluidas en el análisis para sujetos no patológicos y sujetos patológicos, es decir, sujetos que padezca DCL o EA en cualquier grado. Este modelo puede ser de gran utilidad a la hora de desarrollar una herramienta de *screening* que pueda ser usada por los médicos de familia para realizar un primer cribado y determinar si un sujeto no sufre de ninguna de estas patologías o si, por el contrario, debe someterse al costoso y complejo diagnóstico tradicional para determinar el grado de afectación.
- **Controles vs. EA.** Este modelo trata de definir las asociaciones entre distintas variables para sujetos sanos y sujetos que padezcan EA en cualquier grado. Desde el punto de vista del desarrollo de una herramienta diagnóstica, ante resultados similares, el modelo anterior resultaría más interesante al incluir en el análisis a los sujetos que padecen DCL.
- **Controles vs. DCL vs. EA.** Este modelo trata de objetivar las relaciones para sujetos sanos, sujetos que padecen DCL y enfermos de EA en cualquier grado. Una herramienta diagnóstica basada en este modelo permitiría distinguir entre sujetos sanos, sujetos que padecen demencia y sujetos que sufren EA de una forma económica y sencilla. Solo se precisaría de pruebas a mayores para determinar el grado de afectación de la enfermedad en el caso de pacientes de EA.
- **Controles vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV.** Este es el modelo más completo de los presentados con anterioridad, objetivando las relaciones entre variables para todas las etapas de la enfermedad. Una herramienta diagnóstica construida en base a este modelo permitiría realizar un diagnóstico completo sin necesidad de recurrir al caro y complejo diagnóstico tradicional.

5.2.2 Sistema de clasificación

Para todos los modelos especificados en el apartado inmediatamente anterior se ha empleado la misma metodología. Para una mayor comprensión del algoritmo implementado, se acompaña esta sección de figuras esquematizando los distintos pasos para el caso concreto del modelo Sujetos no patológicos vs. Sujetos patológicos ampliado sin MMSE.

En primer lugar, como se muestra en la figura 5, se han dividido de forma aleatoria los sujetos disponibles en la base de datos en dos grupos. Por un lado, los denominados sujetos de entrenamiento que son aquellos sujetos que se emplearán para construir las redes de entrenamiento. Por otro lado, los sujetos de test son los sujetos que se usarán para probar el sistema de clasificación.

Con el objetivo de que las redes dentro de un mismo modelo de clasificación estuviesen formadas por el mismo número de sujetos, se ha determinado el número de sujetos para el grupo de entrenamiento y de sujetos para el grupo de test de acuerdo con la tabla 6.

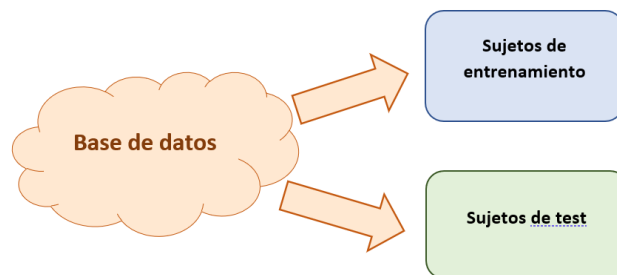


Figura 5: Separación de sujetos en sujetos de entrenamiento y sujetos de test

	C vs. Sujetos patológicos	C vs. EA	C vs. DCL vs. EA	C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV	Total
C entrenamiento	40	39	39	40	51
C test	11	12	12	11	
DCL entrenamiento	10	-	39	40	51
DCL test	41	-	12	11	
EA MIL entrenamiento	10	13	13	40	50
EA MIL test	40	37	37	10	
EA MOD entrenamiento	10	13	13	40	50
EA MOD test	40	37	37	10	
EA SEV entrenamiento	10	13	13	40	50
EA SEV test	40	37	37	10	

Tabla 6: Número de sujetos base y sujetos prueba para cada modelo de clasificación considerado

Una vez establecidos qué sujetos van a emplearse para construir las redes de asociación y qué sujetos serán los utilizados para evaluar la capacidad de clasificación, se ha procedido a calcular las redes para cada posible grupo, como se observa en la figura 6. Para cada modelo se han creado las siguientes redes:

- Sujetos no patológicos vs. Sujetos patológicos.
 - Red de entrenamiento de controles.
 - Red de entrenamiento de sujetos patológicos.
- Controles vs. EA.
 - Red de entrenamiento de controles.
 - Red de entrenamiento de pacientes con EA.
- Controles vs. DCL vs. EA.
 - Red de entrenamiento de controles.
 - Red de entrenamiento de pacientes con DCL.
 - Red de entrenamiento de pacientes con EA.
- Controles vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV.
 - Red de entrenamiento de controles.
 - Red de entrenamiento de pacientes con DCL.
 - Red de entrenamiento de pacientes con EA MIL.
 - Red de entrenamiento de pacientes con EA MOD.
 - Red de entrenamiento de pacientes con EA SEV.

Las redes de entrenamiento han sido calculadas a partir del coeficiente de correlación de Pearson entre cada par de parámetros considerados en el análisis. Las correlaciones entre estos parámetros difieren significativamente de un grupo a otro, lo que se traduce en huellas o redes de asociación características para cada uno de ellos. Es precisamente en base a estas diferencias entre redes cómo se ha diseñado el algoritmo de clasificación aquí presentado.

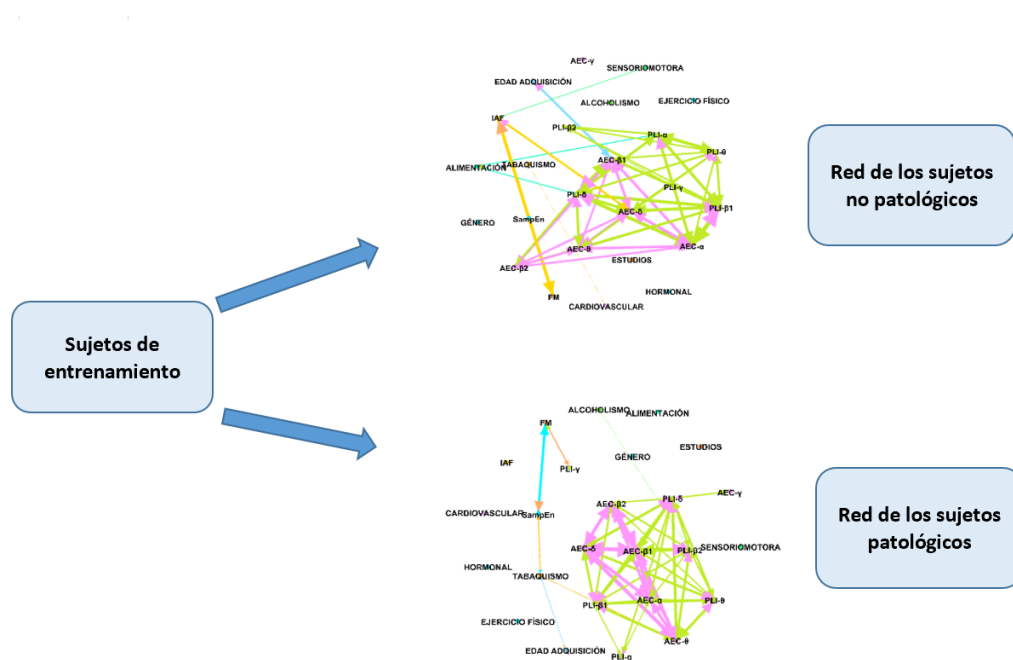


Figura 6: Creación de las redes de entrenamiento para los sujetos no patológicos y patológicos

Cuando se desea determinar a qué grupo pertenece un nuevo sujeto, se añaden los datos de este sujeto a los de los sujetos de entrenamiento de cada grupo y se vuelven a calcular las distintas redes de asociación. Se obtiene por tanto una nueva red de asociación para cada grupo, integrando los datos de todos los sujetos que formaban inicialmente la red de entrenamiento y los del nuevo sujeto. Este proceso se encuentra representado en la figura 7.

Comparando estas nuevas redes con las redes de entrenamiento de partida como se muestra en la figura 8, es posible obtener la contribución individual del nuevo sujeto a cada una de ellas. Esta contribución individual refleja el impacto de añadir este sujeto a la configuración de cada una de las redes originales. Con el objetivo de cuantificar esta contribución se ha empleado el test de Mantel.

El test de Mantel (Mantel 1967) fue diseñado por Nathan Mantel en 1967 para determinar la relación entre dos matrices de correlación. Al igual que el coeficiente de correlación de Pearson, el test de Mantel puede tomar valores comprendidos en el intervalo $[-1,1]$. Los valores cercanos a -1 son indicativos de una relación negativa mientras que valores cercanos a 1 reflejan una relación positiva. Por otro lado, valores próximos a 0 se traducen en una ausencia de relación entre ambas matrices (Saggar *et al.* 2015). La fórmula correspondiente al test de Mantel es:

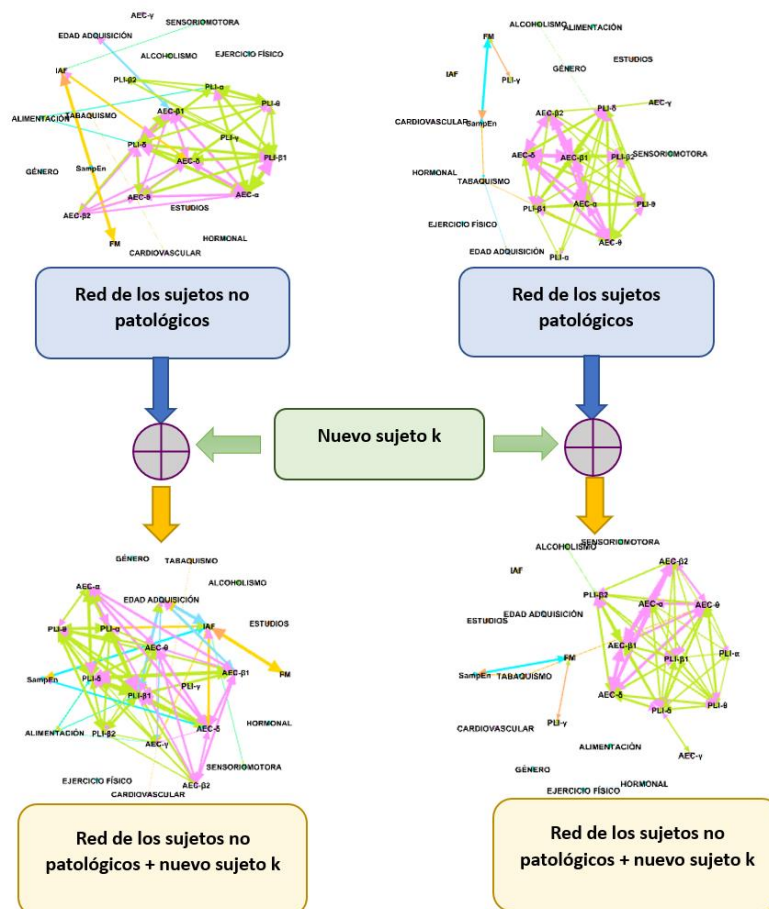


Figura 7: Diagrama de flujo de la adición de un nuevo sujeto a las redes de entrenamiento para el modelo sujetos no patológicos vs. patológicos ampliado sin MMSE

$$\text{Mantel Test } r(X, Y) = \frac{1}{n \cdot n - 1} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{x_{ij} - \bar{x}}{S_x} \cdot \frac{y_{ij} - \bar{y}}{S_y} \quad (1)$$

donde x_{ij} y y_{ij} corresponden al elemento de la fila i y columna j , S_x y S_y son las desviaciones estándar, \bar{x} y \bar{y} las medias de las matrices de correlación y n es el número de filas/columnas de las matrices de correlación X e Y , respectivamente.

La contribución de un sujeto prueba k a cada una de las redes de entrenamiento del modelo en consideración ha sido calculada como

$$IC_{P_k} = 1 - \text{Mantel Test } r(R_{\text{sujetos entrenamiento}}, R_{\text{sujetos entrenamiento y sujeto } k}) \quad (2)$$

donde $R_{\text{sujetos entrenamiento}}$ es la matriz de correlación calculada a partir de todos los sujetos de entrenamiento para un grupo dado y $R_{\text{sujetos entrenamiento y sujeto } k}$ es la matriz de correlación calculada con todos los sujetos de entrenamiento de un grupo y el sujeto k .

Si el resultado del test de Mantel toma valores cercanos a 1 es porque las matrices calculadas, incluyendo y sin incluir el nuevo sujeto son muy similares entre sí y por lo tanto la incorporación del nuevo sujeto apenas cambia la configuración de la red inicial, en otras palabras, la contribución del nuevo sujeto es muy baja (Saggar *et al.* 2015); al aplicar la fórmula (2) se obtendría una contribución individual cercana a 0. Si por el contrario se obtuviesen valores próximos a 0 en el test de Mantel, estos resultados sugerirían que ambas matrices de correlación son muy diferentes y que por tanto la inclusión del nuevo sujeto ha cambiado radicalmente la configuración de la red original; en consecuencia, al calcular la contribución individual se obtendría valores muy altos, cercanos a 1.

En resumen, determinando la contribución del sujeto k a cada una de las redes de entrenamiento del modelo elegido, es posible cuantificar el impacto que tiene este sujeto en cada grupo. Lo esperado es que el sujeto k modifique en menor medida la estructura de la red de entrenamiento del grupo al que pertenece, por tener más asociaciones entre las distintas variables en común con el resto de los sujetos que componen esta red de entrenamiento. Por lo tanto, como se muestra en la figura 8, si al calcular la contribución individual del sujeto k para cada una de las redes de entrenamiento se obtiene una contribución menor de este sujeto a la red de entrenamiento de los sujetos patológicos, el algoritmo implementa concluirá que el sujeto k es un sujeto patológico.

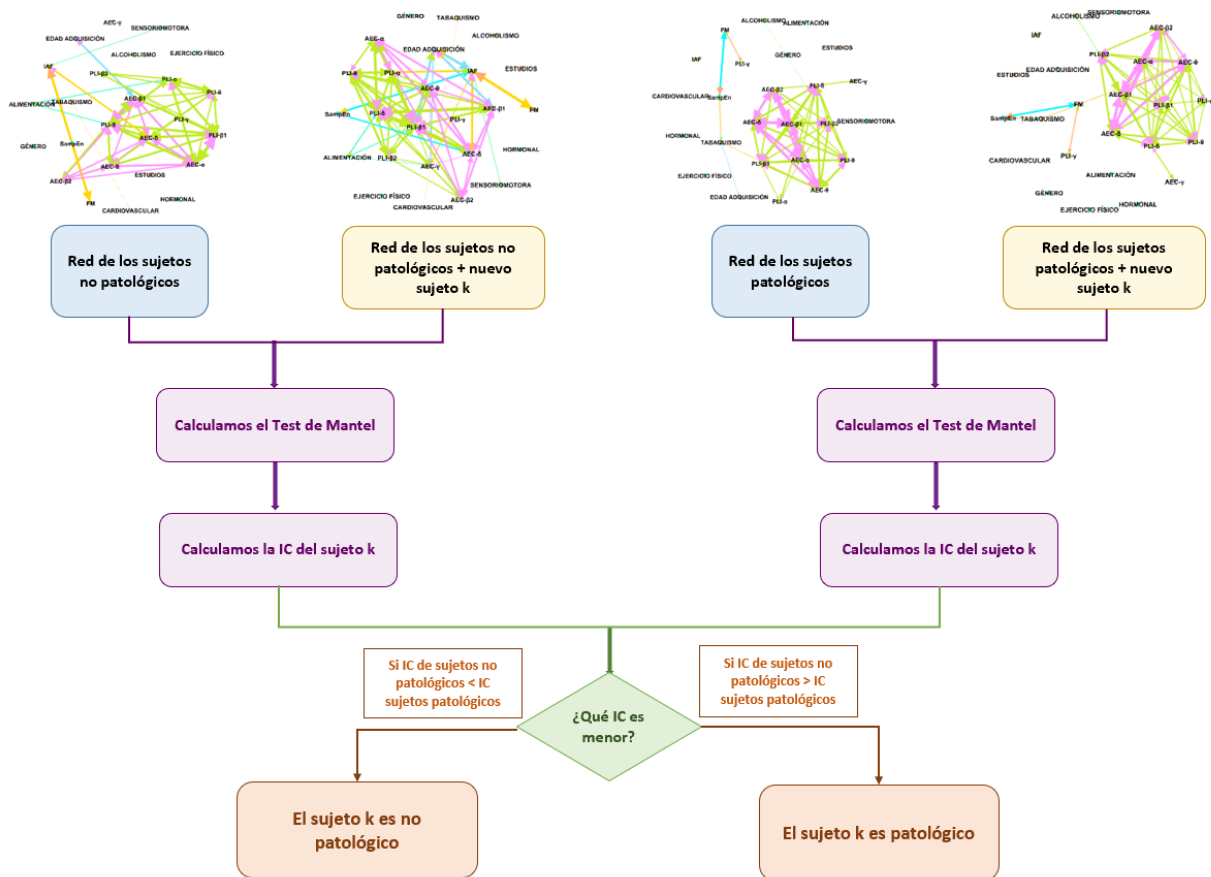


Figura 8: Diagrama de flujo para el proceso de clasificación de un nuevo sujeto en función de la IC obtenida

Para evaluar este mecanismo de clasificación se ha decidido emplear matrices de confusión y el coeficiente kappa. Una matriz de confusión, también denominada tabla de contingencia o matriz de error es una matriz construida de tal forma que las filas representan las clases reales y las columnas las clases pronosticadas por el algoritmo de clasificación empleado. Los números de la diagonal representan las clasificaciones realizadas correctamente, mientras que los elementos exteriores a la diagonal serían errores. Gracias a las matrices de correlación se puede obtener una mejor comprensión sobre qué asignaciones se han realizado correctamente y cuáles han resultado erróneas. En las figuras 9, 10, 11 y 12 se muestra el modo de interpretar las matrices de confusión para el modelo sujetos patológicos vs. no patológicos (figura 9), C vs. EA (figura 10), C vs. DCL vs. EA (figura 11), y C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV (figura 12).

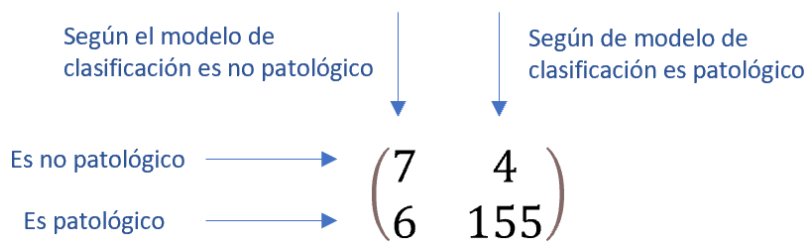


Figura 9: Interpretación matriz de confusión caso patológico vs. no patológico

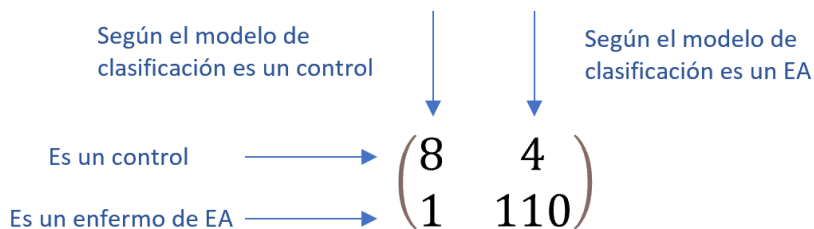


Figura 10: Interpretación matriz de confusión caso C vs. EA

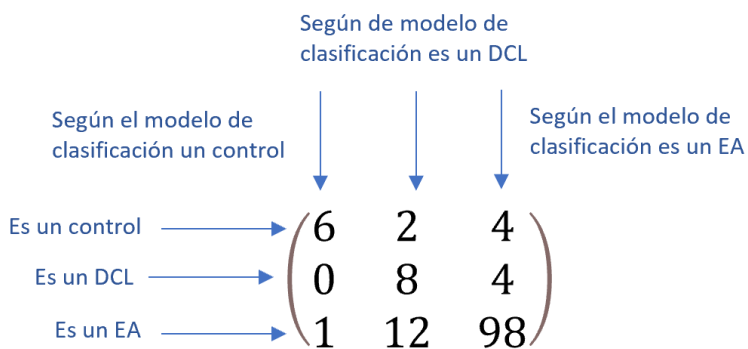


Figura 11: Interpretación matriz de confusión C vs. DCL vs. EA

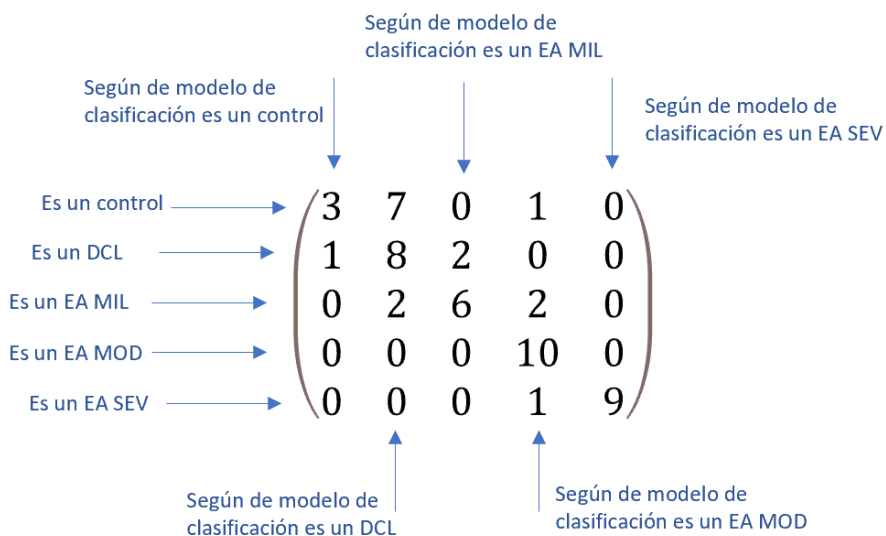


Figura 12: Interpretación matriz de confusión C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV

El coeficiente kappa es una medida estadística que da cuenta de la proporción de concordancias observadas en el total de observaciones excluyendo aquellas concordancias producto del azar. Este coeficiente puede tomar valores comprendidos entre -1 y 1 donde valores cercanos a 1 son sinónimo de un mayor grado de concordancia y valores próximos a 0 indican concordancia debida puramente al azar (Cerdeira Lorca and Villarroya Del Pino 2008). La interpretación del coeficiente de kappa se recoge en la tabla 7:

5.2.3 Análisis de estabilidad

Para determinar la robustez de las redes de entrenamiento, se ha llevado a cabo un análisis de estabilidad, evaluando cómo de probable es obtener redes similares a partir de muestras diferentes empleando la metodología de *bootstrapping* (Efron 1979; Epskamp, Borsboom, et al. 2018). El *bootstrap* es una técnica de remuestreo (Rudner and Shafer 1993). El término remuestreo hace referencia a la extracción de múltiples muestras repetidas de los propios datos con el objetivo de realizar descripciones e inferencias estadísticas (Ledezma 2008). Se considerará que las redes son similares si se obtienen correlaciones parecidas entre las variables en estudio para muestras diferentes (Jimeno et al. 2020).

Para el análisis de estabilidad de las redes de entrenamiento se han realizado 1000 iteraciones de *bootstrap*, es decir, se han remuestreado los datos con los que se han generado estas redes de entrenamiento un total de 1000 veces. En cada iteración se han tomado tantas muestras como sujetos componen las redes de entrenamiento. Por ejemplo, si la red de entrenamiento estuviese formada por 39 sujetos, se generarían 1000 grupos de 39 muestras con los datos procedentes de los 39 sujetos seleccionados y ordenados de forma aleatoria.

Para lograr una mejor comprensión de esta metodología se muestran en las tablas 8-12 un ejemplo simplificado para el supuesto de tener únicamente 3 variables (estudios, edad y alimentación) de 5 sujetos y 3 iteraciones de *bootstrap*. En la tabla 8 se resumen los datos de partida. En la tabla 9 se recogen las 3 iteraciones de *bootstrap*. Para obtener estos valores, se han generado 5 números aleatorios comprendidos en el intervalo entre 1 y 5, el número de sujetos considerados, 3 veces. Estos valores marcarán los datos de que sujetos serán considerados para cada iteración y en qué orden.

Valor coeficiente de kappa	Fuerza de la concordancia
<0,20	Pobre
0,21-0,40	Débil
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1	Muy buena

Tabla 7: Interpretación coeficiente de kappa (López de Ullibarri and Pita Fernández 2001).

En las tablas 10,11 y 12, se ejemplifica el resultado de remuestrear los datos de partida de acuerdo a los datos de la tabla 9. En la tabla 9, el primer valor de la primera iteración es un 3, por lo tanto, en la nueva tabla los primeros datos serán los correspondientes al sujeto 3 de la tabla 8 (fila naranja). El segundo número de la primera iteración es un 1. Como consecuencia, en la tabla 10 los datos del segundo sujeto serán los de la primera fila de la tabla 8. Este procedimiento se ha repetido 3 veces para todos los valores de la tabla 9, obteniendo de esta forma las tablas 11 y 12.

Posteriormente, se han calculado las redes de asociación para los 1000 grupos distintos de muestras, obteniendo 1000 nuevas redes de asociación. Una vez obtenidas la totalidad de las redes, se han comparado las correlaciones obtenidas con las de la red de entrenamiento original. Para ello, se ha convertido primeramente la matriz de entrenamiento en un vector con los coeficientes de

	DATOS		
	Estudios	Edad	Alimentación
Sujeto 1	1	3	3
Sujeto 2	1	3	1
Sujeto 3	1	5	1
Sujeto 4	0	2	1
Sujeto 5	0	7	1

Tabla 8: Datos de partida para la aplicación de bootstap

	BOOTSTRAP		
	Iteración 1	Iteración 2	Iteración 3
	3	4	5
	1	3	1
	2	2	2
	1	1	2
	5	4	1

Tabla 9: Iteraciones 1, 2 y 3 de bootstrap

	Primera iteración de bootstrap		
	Estudios	Edad	Alimentación
Sujeto 3	1	5	1
Sujeto 1	1	3	3
Sujeto 2	1	3	1
Sujeto 1	1	3	3
Sujeto 5	0	7	1

Tabla 10: Resultado primera iteración de bootstrap

	Segunda iteración de bootstrap		
	Estudios	Edad	Alimentación
Sujeto 4	0	2	1
Sujeto 3	1	5	1
Sujeto 2	1	3	1
Sujeto 1	1	3	3
Sujeto 4	0	2	1

Tabla 11: Resultado segunda iteración de bootstrap

	Tercera iteración de bootstrap		
	Estudios	Edad	Alimentación
Sujeto 5	0	7	1
Sujeto 1	1	3	3
Sujeto 2	1	3	1
Sujeto 2	1	3	1
Sujeto 1	1	3	3

Tabla 12: Resultado tercera iteración de bootstrap

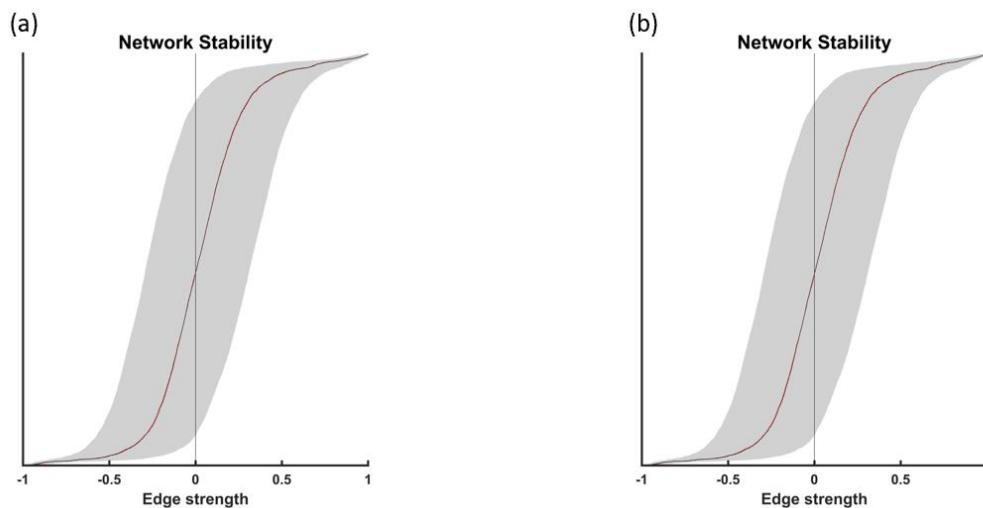


Figura 13: Estabilidad para el modelo de clasificación patológicos vs. no patológicos reducido de (a) la red de entrenamiento de los sujetos no patológicos y (b) la red de entrenamiento de los sujetos patológicos. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000

correlación ordenados en orden ascendente. Después, se ha calculado una matriz con la mediana de las 1000 matrices obtenidas mediante *bootstrap*, y replicando el proceso realizado para la matriz de entrenamiento se ha convertido esta matriz en un vector con las correlaciones ordenadas de menor a mayor. Para las redes de *bootstrap* se ha calculado también el intervalo de confianza al 95%. Finalmente se han representado en un mismo gráfico estos percentiles junto con el vector de correlaciones base y el vector de correlaciones de *bootstrapping*, como se puede observar en el ejemplo de figura 21. Cuanto más similares sean las correlaciones de *bootstrapping* y las matrices de entrenamiento, más estables serán las redes. Por otro lado, cuanto más estrecho se el intervalo de confianza obtenido, más precisa será la estimación efectuada.

CAPÍTULO 6: RESULTADOS

Este capítulo se encuentra dividido en tres apartados. En el primero de ellos se analizarán los resultados obtenidos en la clasificación de los modelos. En el segundo, se estudiarán los resultados obtenidos al tratar de clasificar los sujetos de test con el algoritmo desarrollado. Por último, para finalizar el capítulo, se examinará la estabilidad de las redes de asociación en las que se basa el sistema de clasificación.

6.1 Construcción de los modelos

Para cada uno de los modelos especificados en el apartado 5.2.1 Modelos se han construido las distintas redes de correlación de entrenamiento, es decir, las redes a partir de las cuales se desarrollará el algoritmo de clasificación que más tarde será probado sobre los sujetos base.

En las figuras 14-24 se muestran las redes obtenidas para los modelos más interesantes en cuanto a resultados de clasificación, analizados próximamente en el apartado 6.2 Sistema de clasificación, y en cuanto a su complejidad y coste computacional.

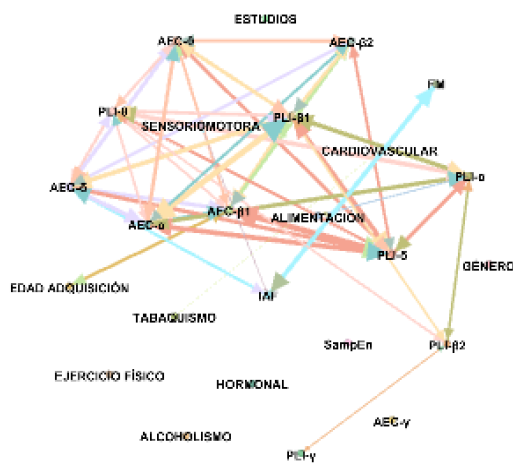


Figura 15: Red de entrenamiento sujetos no patológicos para el modelo patológicos vs. no patológicos ampliado con MMSE

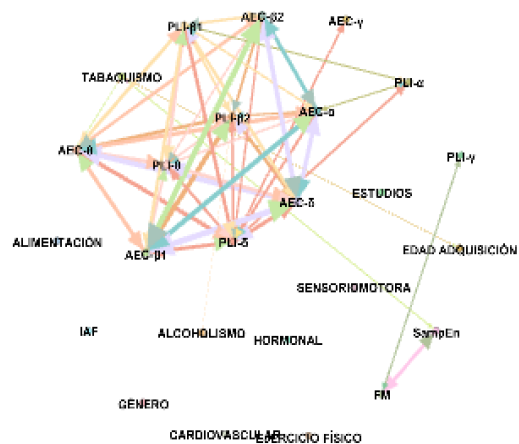


Figura 14: Red de entrenamiento sujetos patológicos para el modelo patológicos vs. no patológicos ampliado con MMSE

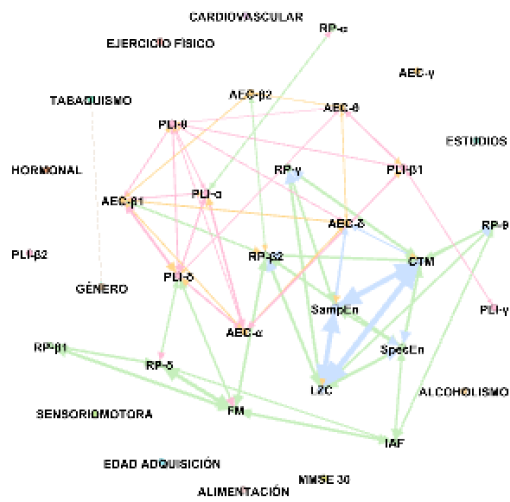


Figura 17: Rede de treinamento EA para o modelo C vs. EA completo com MMSE

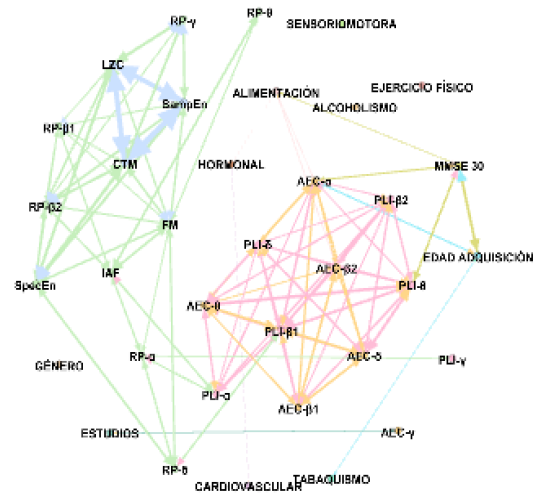


Figura 16: Rede de treinamento EA para o modelo C vs. EA completo com MMSE

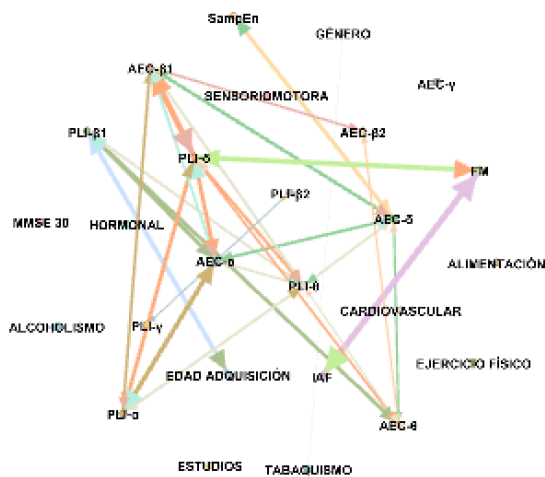


Figura 19: Rede de treinamento C para o modelo C vs. DCL vs. EA ampliado com MMSE

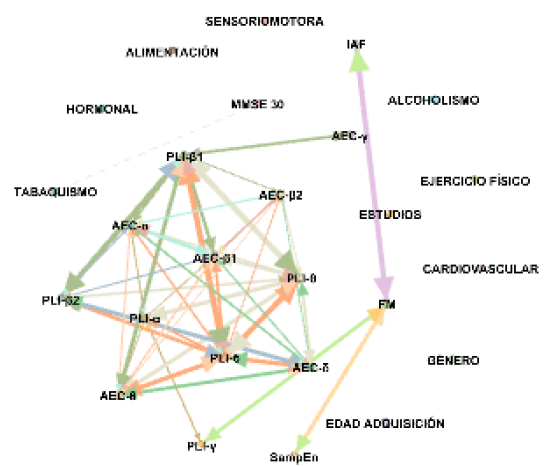


Figura 18: Rede de treinamento DCL para o modelo C vs. DCL vs. EA ampliado com MMSE

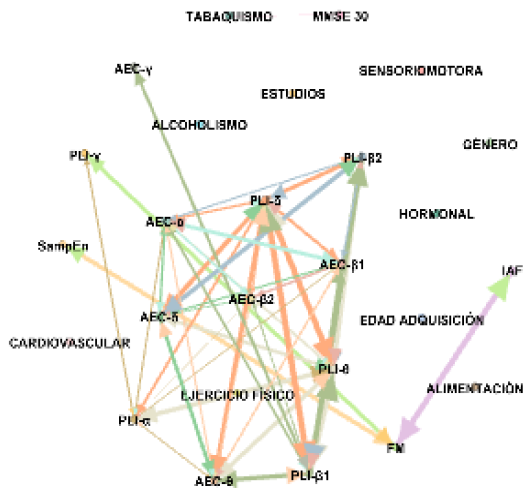


Figura 21: Red de entrenamiento EA ara el modelo C vs. DCL vs. EA ampliado con MMSE

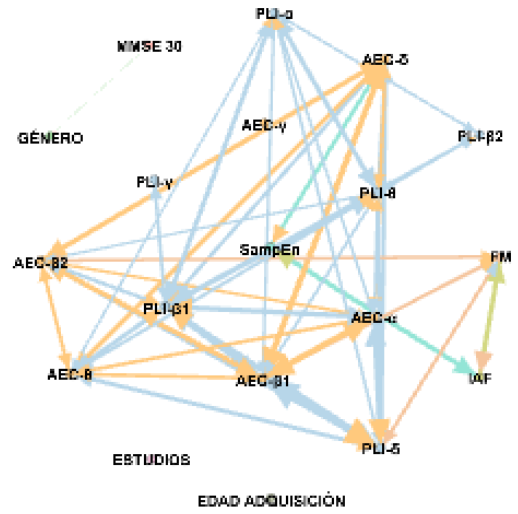


Figura 20: Red de entrenamiento C ara el modelo C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE

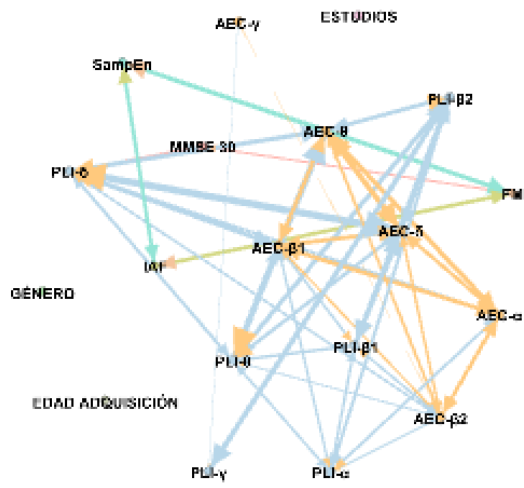


Figura 22: Red de entrenamiento DCL ara el modelo C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE

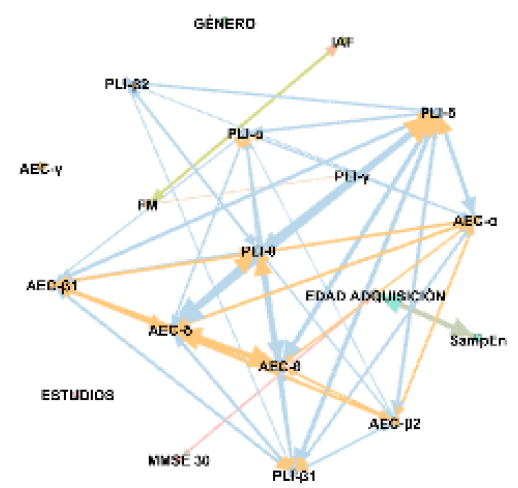


Figura 23: Red de entrenamiento DCL ara el modelo EA MIL vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE

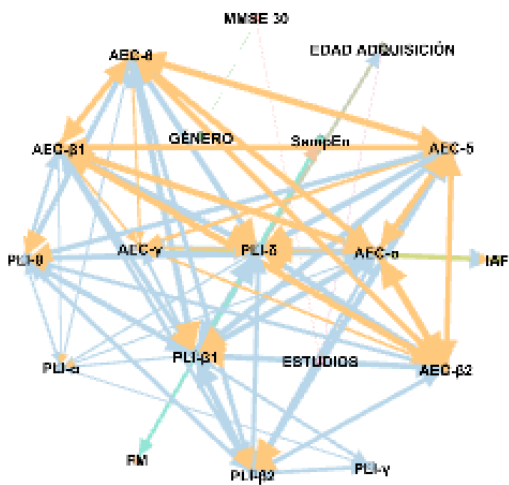


Figura 25: Red de entrenamiento EA MOD para el modelo EA MIL vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE

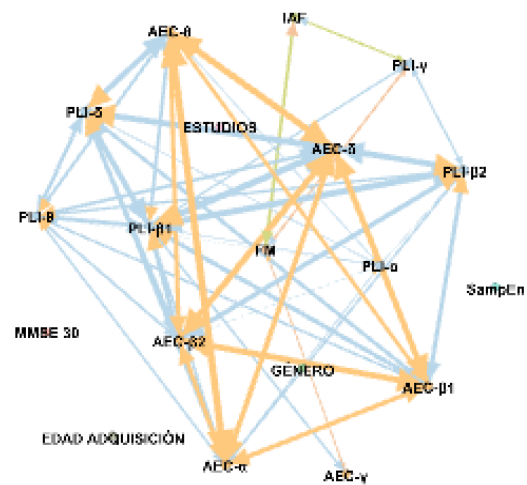


Figura 24: Red de entrenamiento EA SEV para el modelo EA MIL vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE

Las figuras 14 y 15 representan las redes de entrenamiento para sujetos no patológicos y patológicos respectivamente para el modelo sujetos no patológicos vs. sujetos patológicos ampliado sin MMSE. Comparando ambas redes se observa ciertas diferencias entre sus estructuras de asociaciones, es decir, cada red es característica de su grupo. Por ejemplo, en la red de los sujetos no patológicos existe una fuerte asociación entre FM e IAF, mientras que en la red de los sujetos patológicos esta asociación no existe. Las asociaciones más fuertes en la red de los sujetos no patológicos se producen entre AEC en la banda alfa y PLI en la banda β_1 , mientras que para los sujetos patológicos la asociación más fuerte se da entre AEC en la banda β_1 y AEC en la banda delta. Otro ejemplo de discordancia entre ambas redes es el tabaquismo que en el caso de los sujetos no patológicos únicamente guarda una relación muy débil con los problemas cardiovasculares mientras que en el caso de los sujetos patológicos esta variable se encuentra estrechamente relacionada con AEC en la banda zeta, la edad y SampEn.

En cuanto al modelo C vs. EA completo con MMSE, analizando las figuras 16 y 17 puede apreciarse como las relaciones entre variables difieren significativamente entre sujetos cognitivamente sanos y enfermos de EA. Entre las diferencias más notorias entre ambas redes de asociación se encuentran las relaciones entre las variables PLI y AEC en las distintas bandas, pues estas relaciones son más frecuentes y fuertes en el caso de los enfermos de EA. Por otro lado, el MMSE, la edad, los estudios y la alimentación no guardan ninguna relación con otras variables en el caso de los controles. Sin embargo, en el caso de los enfermos de EA, el MMSE se encuentra relacionado con la alimentación, el AEC en la banda alfa y la edad. Los estudios están relacionados con el AEC en la banda gamma. La edad está

relacionada con el tabaquismo y el MMSE. La alimentación se relaciona con las enfermedades hormonales, AEC en la banda alfa, AEC en la banda β_2 y el MMSE.

Con respecto al modelo C vs. DCL vs. EA ampliado con MMSE, las redes de entrenamiento se muestran en las figuras 18 (C), 19 (DCL) y 20 EA. Comparando las distintas figuras puede observarse como cada una de estas redes es característica del grupo al que pertenece. Puede observarse como a medida que progresa la enfermedad las asociaciones entre los parámetros AEC y PLI en las distintas bandas se acentúan.

Por último, en las figuras 21-24 se recogen las redes de entrenamiento de los C, DCL, EA MIL, EA MOD y EA SEV respectivamente para el modelo C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido con MMSE. Comparando nuevamente las distintas figuras puede llegarse a la conclusión de que las redes computadas para grupo son distintivas. Las asociaciones entre para sujetos con EA MOD y EA SEV son más numerosas y más fuertes que para el resto de grupos.

6.2 Sistema de clasificación

En la tabla 13 se recogen las matrices de confusión y el coeficiente de kappa obtenidos para cada uno de los modelos propuestos en el apartado 5.2.1 Modelos. En función de estos resultados obtenidos, la posible aplicación clínica que se le pueda dar a una herramienta diagnóstica elaborada a partir de estos modelos y el coste y complejidad de cada uno de ellos, se analizarán a continuación los modelos más interesantes en mayor profundidad. Estos modelos aparecen resaltados en la tabla 13.

- **Sujetos no patológicos vs. sujetos patológicos para el modelo ampliado sin MMSE.**

Como se muestra en la matriz de confusión, este modelo identifica correctamente al 63,63% (7/11) de los sujetos no patológicos y al 96,27% (155/161) de los sujetos patológicos, obteniendo un coeficiente de kappa de 0,5523, lo que según la tabla 7 se traduce en una fuerza de concordancia moderada.

Desde el punto de vista clínico, este es el modelo con el que se obtienen mejores resultados sin incluir el MMSE, con todos los beneficios que eso implica, comentados con anterioridad en el apartado 5.2.1 Modelos. Si se desea renunciar a estos beneficios, incluyendo el MMSE en el análisis se obtienen resultados ligeramente superiores. Con respecto a la matriz de confusión, la tasa de aciertos para el caso de sujetos no patológicos permanece invariable, 63,63% (7/11). Sin embargo, para el caso de los sujetos patológicos, la tasa de aciertos se ve incrementada hasta el 98,75% (159/161). La fuerza de concordancia medida a través del test de kappa también mejora, llegando al 0,6917, concordancia buena.

Una herramienta diagnóstica desarrollada a partir de este modelo podría ser empleada como una herramienta de *screening* para ser utilizada como fase previa al

diagnóstico tradicional con el objetivo de reducir el número de sujetos que deben ser sometidos a este. Gracias a esta herramienta, se descartaría la presencia de DCL o EA en un 63,63% de los casos de una forma más sencilla y económica que con el diagnóstico tradicional con un porcentaje de falsos positivos inferior al 3,73%. Por lo tanto, empleando esta herramienta para realizar un cribado previo se haría del diagnóstico actual un proceso más sencillo y sostenible, tanto desde el punto de vista organizativo, pues se reducirían las listas de espera para técnicas con MRI o PET, como económico.

Desde el punto de vista del coste de esta herramienta, únicamente se requiere de variables sociodemográfica, cuyo coste de obtención no es elevado, y de los parámetros espectrales, no lineales y de conectividad del EEG.

Por todas las ventajas que conllevaría el empleo de esta tecnología en el *screening* de la población de riesgo, se ha decidido estudiar la viabilidad de llevar esta propuesta al mercado en el TFG correspondiente al Grado en ADE, Propuesta de un plan de negocio para una herramienta de ayuda al diagnóstico de la enfermedad del Alzheimer.

- **C vs. EA para el modelo completo con MMSE y sin parámetros de red.**

A través de este modelo es posible identificar correctamente al 66,67% (8/12) de los controles y al 99,10% (110/111) de los sujetos que padece EA. Además, se obtiene un coeficiente de kappa del 0,7402, lo que se traduce, según la tabla 7, en una fuerza de concordancia buena.

Este es el modelo para el cual se obtienen tasas de acierto y coeficientes de kappa más elevados. Sin embargo, se considera que este modelo goza de menos interés desde el punto de vista clínico que otros modelos, al no incluir los sujetos que sufren de DCL. Como se ha comentado previamente en el apartado 2.2 Evolución de la enfermedad, el DCL, aunque una patología independiente a la EA, muy frecuentemente constituye una etapa previa a la EA. Además, estos resultados se obtienen incluyendo el MMSE y el a partir del modelo completo, el más costoso computacionalmente. Por otro lado, estos resultados se obtienen a partir del modelo completo, el cual tiene un coste computacional más elevado que el de los modelos reducido o ampliado.

- **C vs. DCL vs. EA para el modelo ampliado con MMSE.**

Este modelo es más completo que los dos anteriores puesto que no solo incluye a los sujetos con DCL sino que además es capaz de distinguirlos de los enfermos de EA. Analizando la matriz de confusión de la tabla 13, se observa que las tasas de acierto para este modelo son de un 50% (6/12) para los cognitivamente sanos, 66,67% (8/12) para los enfermos de DCL y un 88,29% (98/111) para enfermos de EA. Es importante tener en cuenta al evaluar estos porcentajes la gravedad de los errores cometidos. Los 4 sujetos con DCL identificados erróneamente han sido clasificados como sujetos que sufren EA. 12 de los sujetos con EA que han sido diagnosticados de forma incorrecta han sido catalogados como pacientes de EA. Es importante tener en cuenta que el DCL puede ser considerado

como la fase inmediatamente anterior al EA MIL, existiendo grandes rangos en común entre ambas etapas. Con respecto al coeficiente de kappa se ha obtenido un valor de 0,4919, lo que refleja una fuerza de concordancia moderada.

Estos resultados se obtienen a partir con las variables del modelo ampliado, modelo menos costoso desde el punto de vista computacional que el modelo completo.

Una herramienta para la ayuda al diagnóstico de la EA basado en este modelo podría ayudar a los profesionales sanitarios a obtener una primera aproximación diagnóstica de forma precoz, económica y sencilla, lo que puede ser de gran ayuda a la hora de determinar futuras líneas de actuación en el diagnóstico y tratamiento del paciente.

- **C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV para el modelo reducido con MMSE.**

Por último, a partir de la matriz de confusión de la tabla 13, se extraen tasas de acierto del 27,27% (3/11) para controles, 72,73% (8/11) para DCL, 60% (6/10) para EA MIL, 100% (10/19) para EA MOD y 90% (9/10) para EA SEV. Al igual que para el modelo anterior, es interesante relativizar los errores obtenidos, En el caso de enfermos con DCL, el 18,18% de los sujetos diagnosticados erróneamente han sido confundidos con EA MIL. Para lo enfermos de EA MIL, el 20% han sido catalogados erróneamente como enfermos de EA MOD y el 20% restante como enfermos de DCL. Por último, el 10% de sujetos con EA SEV diagnosticados erróneamente han sido confundidos con EA MOD. Teniendo en cuenta que la EA es una enfermedad progresiva donde los síntomas y la neurodegeneración aumentan con el transcurso del tiempo, las confusiones entre fases colindantes no deberían ser consideradas como un error fatídico. En otras palabras, la confusión entre un enfermo de EA SEV y un control tiene una mayor gravedad que entre un EA MOD y un EA SEV. En cuanto al coeficiente de kappa, el resultado obtenido es del 0,6153, es decir, una fuerza de concordancia buena.

Otro punto a favor de este modelo es que obtiene resultados de clasificación aceptables a partir del modelo reducido, el más sencillo y menos costoso computacionalmente. Para este modelo se requiere únicamente de las variables sociodemográficas más directas, es decir, edad, sexo y educación.

Desde el punto de vista clínico, este es el modelo que gozaría de una mayor especificidad, pues no solo es capaz de determinar si un sujeto es un control o un enfermo de DCL o de EA, si no que es capaz de otorgar un grado de severidad a la enfermedad. Sin embargo, dado que el uso de una herramienta diagnóstica basada en este modelo sería el de *screening*, probablemente goce de mayor interés una herramienta capaz de distinguir con una mayor precisión aquellos sujetos patológicos de los que no lo son que una herramienta que otorgue un grado de afectación de la enfermedad. Por esta razón, se ha decidido centrar el estudio de la viabilidad de esta herramienta en e TFG del Grado en ADE para una herramienta desarrollada a partir del primer modelo y no de este.

	C vs. PATOLÓGICOS	C vs. EA	C vs. DCL vs. EA	C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV
MODELO REDUCIDO				
Con MMSE	$\begin{pmatrix} 6 & 5 \\ 2 & 159 \end{pmatrix}$ 0.6106	$\begin{pmatrix} 6 & 6 \\ 3 & 108 \end{pmatrix}$ 0.5323	$\begin{pmatrix} 4 & 2 & 6 \\ 0 & 6 & 6 \\ 1 & 8 & 102 \end{pmatrix}$ 0.4162	$\begin{pmatrix} 3 & 7 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 8 & 2 & 0 & 0 \\ 0 & 2 & 6 & 2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 10 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 9 \end{pmatrix}$ 0.6153
Sin MMSE	$\begin{pmatrix} 6 & 5 \\ 13 & 148 \end{pmatrix}$ 0.3471	$\begin{pmatrix} 6 & 6 \\ 18 & 93 \end{pmatrix}$ 0.2336	$\begin{pmatrix} 3 & 2 & 7 \\ 1 & 4 & 7 \\ 4 & 9 & 98 \end{pmatrix}$ 0.2659	$\begin{pmatrix} 0 & 9 & 0 & 2 & 0 \\ 0 & 5 & 1 & 4 & 1 \\ 0 & 2 & 4 & 3 & 1 \\ 0 & 2 & 0 & 4 & 4 \\ 0 & 1 & 0 & 2 & 7 \end{pmatrix}$ 0.2314
MODELO AMPLIADO				
Con MMSE	$\begin{pmatrix} 7 & 4 \\ 2 & 159 \end{pmatrix}$ 0.6817	$\begin{pmatrix} 7 & 5 \\ 2 & 109 \end{pmatrix}$ 0.6362	$\begin{pmatrix} 6 & 2 & 4 \\ 0 & 8 & 4 \\ 1 & 12 & 98 \end{pmatrix}$ 0.4919	$\begin{pmatrix} 3 & 7 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 9 & 2 & 0 & 0 \\ 0 & 3 & 6 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 8 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 9 \end{pmatrix}$ 0.5909
Sin MMSE	$\begin{pmatrix} 7 & 4 \\ 6 & 155 \end{pmatrix}$ 0.5523	$\begin{pmatrix} 7 & 5 \\ 12 & 99 \end{pmatrix}$ 0.3771	$\begin{pmatrix} 5 & 2 & 5 \\ 3 & 4 & 5 \\ 3 & 19 & 89 \end{pmatrix}$ 0.2659	$\begin{pmatrix} 3 & 6 & 0 & 2 & 0 \\ 0 & 6 & 2 & 3 & 0 \\ 0 & 3 & 1 & 6 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 5 & 3 \\ 0 & 2 & 0 & 3 & 5 \end{pmatrix}$ 0.2303
MODELO COMPLETO				
Con MMSE y con parámetros de red	$\begin{pmatrix} 6 & 5 \\ 5 & 156 \end{pmatrix}$ 0.5144	$\begin{pmatrix} 5 & 7 \\ 2 & 109 \end{pmatrix}$ 0.4896	$\begin{pmatrix} 3 & 7 & 2 \\ 1 & 8 & 3 \\ 1 & 28 & 82 \end{pmatrix}$ 0.2905	$\begin{pmatrix} 5 & 6 & 0 & 0 & 0 \\ 2 & 7 & 2 & 0 & 0 \\ 0 & 5 & 3 & 2 & 0 \\ 0 & 2 & 0 & 4 & 4 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 9 \end{pmatrix}$ 0.4214
Sin MMSE y con parámetros de red	$\begin{pmatrix} 6 & 5 \\ 11 & 150 \end{pmatrix}$ 0.3805	$\begin{pmatrix} 5 & 7 \\ 5 & 106 \end{pmatrix}$ 0.4015	$\begin{pmatrix} 2 & 7 & 3 \\ 2 & 7 & 3 \\ 6 & 30 & 75 \end{pmatrix}$ 0.1981	$\begin{pmatrix} 2 & 7 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 3 & 0 & 3 & 4 \\ 0 & 5 & 0 & 1 & 4 \\ 0 & 2 & 0 & 3 & 5 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 8 \end{pmatrix}$ 0.1345
Con MMSE y sin parámetros de red	$\begin{pmatrix} 7 & 4 \\ 4 & 157 \end{pmatrix}$ 0.6115	$\begin{pmatrix} 8 & 4 \\ 1 & 110 \end{pmatrix}$ 0.7402	$\begin{pmatrix} 6 & 3 & 3 \\ 0 & 9 & 3 \\ 1 & 16 & 94 \end{pmatrix}$ 0.4765	$\begin{pmatrix} 2 & 7 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 6 & 1 & 2 & 1 \\ 0 & 6 & 1 & 1 & 2 \\ 0 & 2 & 0 & 3 & 5 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 9 \end{pmatrix}$ 0.2537
Sin MMSE y sin parámetros de red	$\begin{pmatrix} 8 & 3 \\ 13 & 148 \end{pmatrix}$ 0.4542	$\begin{pmatrix} 7 & 5 \\ 16 & 95 \end{pmatrix}$ 0.3118	$\begin{pmatrix} 4 & 4 & 4 \\ 2 & 7 & 3 \\ 4 & 25 & 82 \end{pmatrix}$ 0.2725	$\begin{pmatrix} 3 & 6 & 0 & 2 & 0 \\ 1 & 8 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 4 & 3 & 2 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & 3 & 5 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 9 \end{pmatrix}$ 0.3738

Tabla 13: Matrices de confusión y coeficientes de kappa obtenidos para cada uno de los modelos planteados. Se resaltan los resultados más interesantes desde el punto de vista clínico, económico y de los resultados obtenidos.

A grandes rasgos, la clasificación, tanto en términos de matriz de confusión como en términos del coeficiente de kappa, se observa un empeoramiento en mayor o menor medida al excluir el MMSE del análisis. Por esta razón, se puede concluir que existe un compromiso entre obtener una mejor clasificación y las ventajas derivadas de excluir el MMSE. Para algunos resultados, como por ejemplo para el modelo ampliado en la clasificación entre controles y sujetos patológicos, puede prescindirse del MMSE sin renunciar a obtener una buena clasificación. Por el contrario, en otros escenarios, como puede ser en el modelo reducido de la clasificación entre C, DCL y los distintos grados de EA, incluir el resultado del MMSE mejora significativamente la fuerza de concordancia, pasando de tener una concordancia débil a una buena concordancia. En cuanto a si es recomendable o no incluir los parámetros de red, depende nuevamente del modelo empleado y de si se decide incluir en el análisis o no el resultado de la prueba MMSE. Para los tres primeros modelos de clasificación, C vs. patológico, C vs. EA y C vs. DCL vs. EA, si se incluye el MMSE la clasificación mejora si no se incluyen los parámetros de red. Sin embargo, para el último de los modelos planteados, C vs. DCL vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV, la clasificación mejora al incluir estos parámetros de red junto al MMSE. Si se excluye el MMSE, para todos los modelos salvo para C vs. EA se obtienen mejores resultados si se prescinde de los parámetros de red.

6.3 Estabilidad

Los resultados obtenidos mediante el análisis de estabilidad conducido para las distintas redes aparecen representados en las figuras 21-32. En las figuras 21, 22 y 23 se muestra la estabilidad de las redes de entrenamiento para los sujetos patológicos y los no patológicos para los modelos reducido, ampliado y completo respectivamente. La estabilidad de las redes de entrenamiento de los controles y de los enfermos de EA se muestran en las figuras 24 (modelo reducido), 25 (modelo ampliado) y 26 (modelo completo). Con respecto a la estabilidad de las redes de entrenamiento de los controles, enfermos de DCL y enfermos de EA, el análisis se representa en las figuras 27 (modelo reducido), 28 (modelo ampliado) y 29 (modelo completo). Para finalizar, el estudio de la estabilidad de las redes de entrenamiento para controles, DCL y enfermos de EA con distinto grado de afectación se representa en las figuras 30 (modelo reducido), 31 (modelo ampliado) y 32 (modelo completo). Para este estudio de estabilidad se ha incorporado el MMSE en todos los modelos, así como los parámetros de red en el modelo completo.

Para todas las gráficas presentadas, la curva negra representa las correlaciones de la matriz base original, mientras que la roja representa la mediana de las correlaciones obtenidas mediante la metodología de *bootstrapping*. Puede verse como para todas las gráficas ambas curvas van en sintonía, lo que se traduce en una estabilidad de las redes de entrenamiento es razonable. Por otro lado, el área sombreada en color gris representa el intervalo de confianza del 95% para las correlaciones de *bootstrap*. Dependiendo del modelo, el área tendrá una anchura u otra. Cuanto menor es el área, más precisa será la estimación.

Analizando estos resultados puede concluirse que tomando distintas muestras de la muestra inicial se obtienen resultados bastantes similares y que por tanto estas redes son estables independientemente de la muestra.

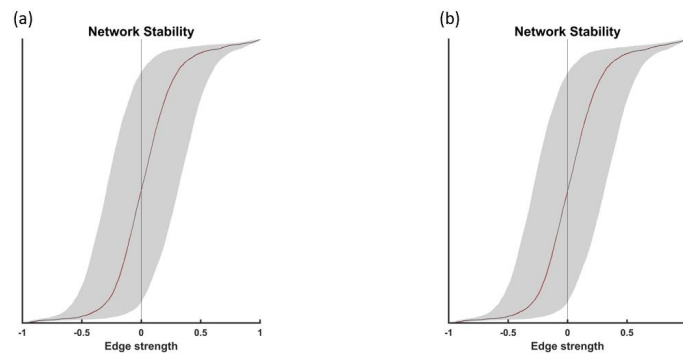


Figura 1: Estabilidad para el modelo de clasificación patológicos vs. no patológicos reducido de (a) la red de entrenamiento de los sujetos no patológicos y (b) la red de entrenamiento de los sujetos patológicos. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

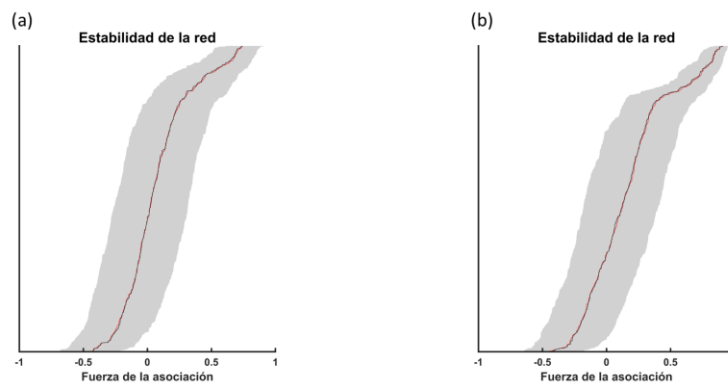


Figura 2: Estabilidad para el modelo de clasificación patológicos vs. no patológicos ampliado de (a) la red de entrenamiento de los sujetos no patológicos y (b) la red de entrenamiento de los sujetos patológicos. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

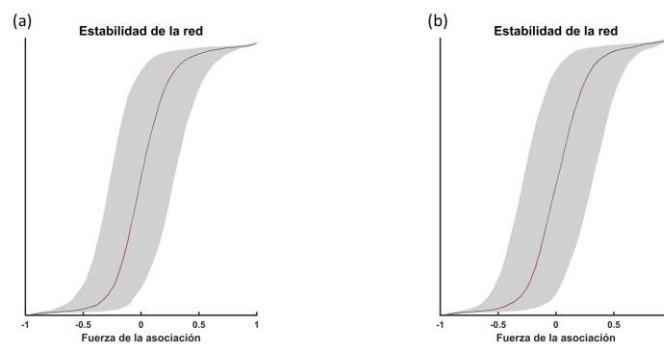


Figura 3: Estabilidad para el modelo de clasificación patológicos vs. no patológicos completo de (a) la red de entrenamiento de los sujetos no patológicos y (b) la red de entrenamiento de los sujetos patológicos. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

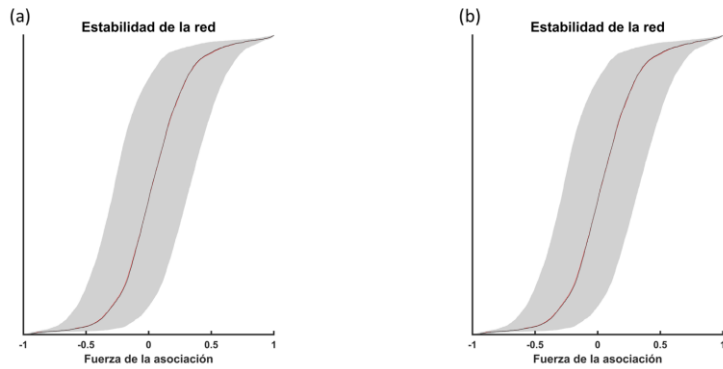


Figura 4: Estabilidad para el modelo de clasificación controles vs. EA reducido de (a) la red de entrenamiento de los controles y (b) la red de entrenamiento de los sujetos enfermos de EA. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

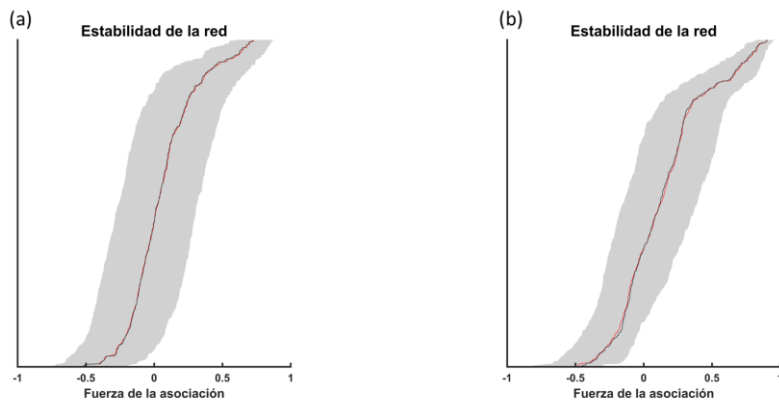


Figura 5: Estabilidad para el modelo de clasificación controles vs. EA ampliado de (a) la red de entrenamiento de los controles y (b) la red de entrenamiento de los sujetos enfermos de EA. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

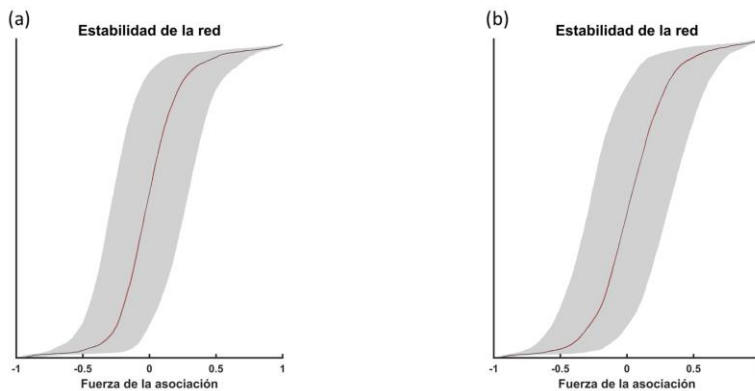


Figura 6: Estabilidad para el modelo de clasificación controles vs. EA completo de (a) la red de entrenamiento de los controles y (b) la red de entrenamiento de los sujetos enfermos de EA. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

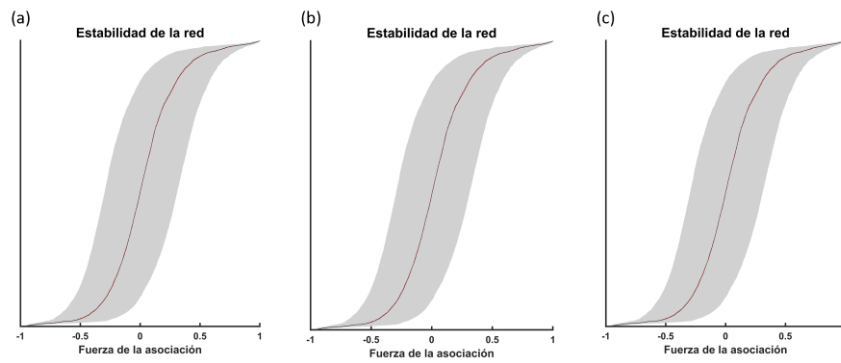


Figura 7: Estabilidad para el modelo de clasificación C vs. MCI vs. EA reducido de (a) la red de entrenamiento de los controles, (b) la red de entrenamiento de los DCL y (c) red base de los EA. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

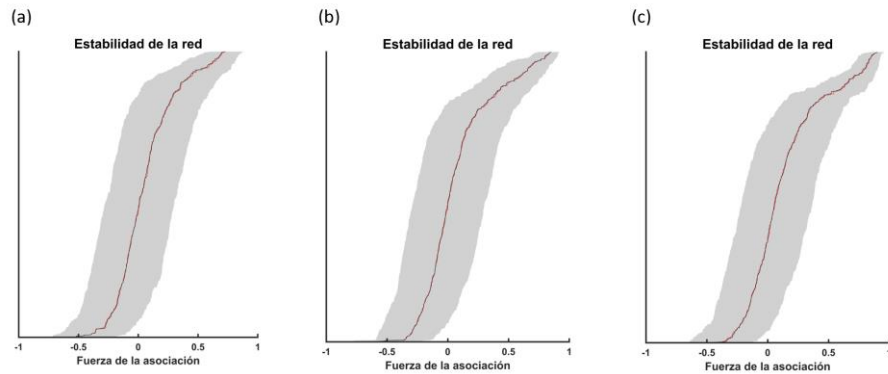


Figura 8: Estabilidad para el modelo de clasificación C vs. MCI vs. EA ampliado de (a) la de entrenamiento base de los controles, (b) la red de entrenamiento de los DCL y (c) red base de los EA. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

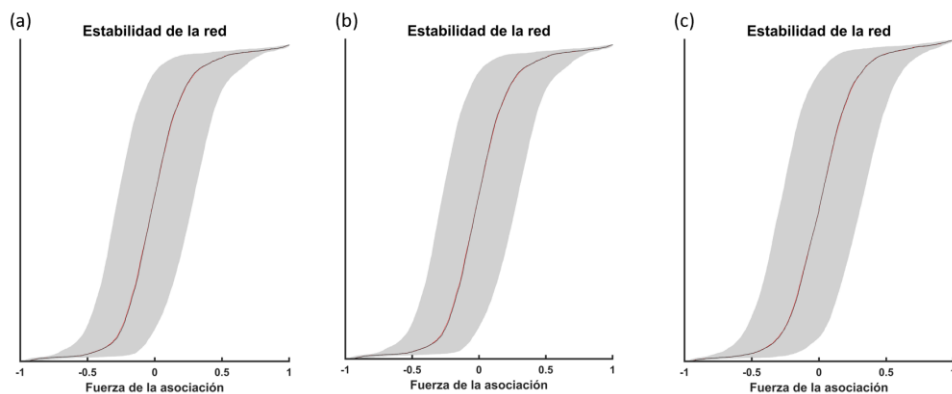


Figura 9: Estabilidad para el modelo de clasificación C vs. MCI vs. EA completo de (a) la red de entrenamiento de los controles, (b) la red de entrenamiento de los DCL y (c) red base de los EA. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

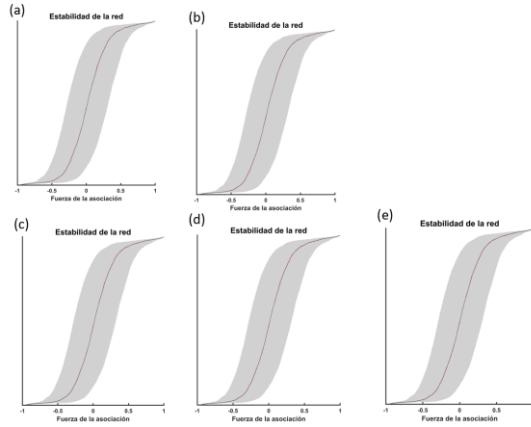


Figura 10: Estabilidad para el modelo de clasificación C vs. MCI vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV reducido de (a) la red de entrenamiento de los controles, (b) la red de entrenamiento de los DCL, (c) red de entrenamiento de los EA MIL, (d) red de entrenamiento de los EA MOD y (e) red de entrenamiento de los EA SEV. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

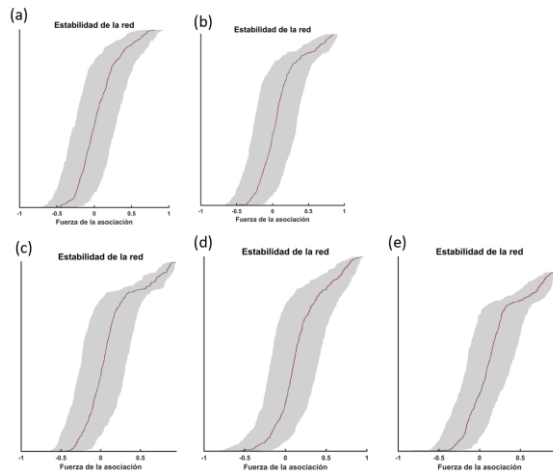


Figura 11: Estabilidad para el modelo de clasificación C vs. MCI vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV ampliado de (a) la red de entrenamiento de los controles, (b) la de entrenamiento base de los DCL, (c) red de entrenamiento de los EA MIL, (d) red de entrenamiento de los EA MOD y (e) red de entrenamiento de los EA SEV. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

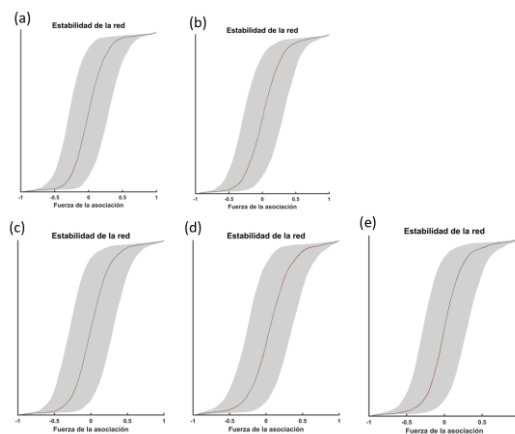


Figura 12: Estabilidad para el modelo de clasificación C vs. MCI vs. EA MIL vs. EA MOD vs. EA SEV completo de (a) la red de entrenamiento de los controles, (b) la red de entrenamiento de los DCL, (c) red de entrenamiento de los EA MIL, (d) red de entrenamiento de los EA MOD y (e) red de entrenamiento de los EA SEV. En negro la original y en rojo bootstrap para 1000 iteraciones.

CAPÍTULO 7: DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

7.1 Discusión

El diagnóstico de la EA por los médicos especializados puede alcanzar una precisión de entre el 80% y el 90%, siendo posible alcanzar el diagnóstico definitivo únicamente mediante autopsia (Rossini *et al.* 2020). Para conseguir este diagnóstico *in-vivo*, es necesario una gran cantidad de recursos, desde equipos de alta tecnología hasta personal médico altamente cualificado, normalmente disponibles exclusivamente en países desarrollados (Sarazin *et al.* 2012). Este diagnóstico *in-vivo* requiere de múltiples evidencias: pruebas de neuroimagen, estudio del historial clínico, datos socio-demográficos, pruebas cognitivas y funcionales y estudio de la información genética, entre otras (Jack *et al.* 2018). Esto conlleva un alto grado de subjetividad y complejidad, además de ser un proceso costoso y difícilmente escalable a toda la población de riesgo, dificultando la obtención de un diagnóstico de forma temprana. Obtener un diagnóstico precoz, que permita además identificar a los sujetos con DCL, es crítico, especialmente de cara a la próxima llegada de fármacos que modifiquen el curso de la enfermedad (Rossini *et al.* 2019). Resulta por tanto evidente la necesidad de conseguir un diagnóstico más económico, no invasivo y escalable a toda la población de riesgo, a la par que desarrollar nuevas metodologías que permitan objetivar las relaciones entre los distintos datos disponibles de los sujetos para poder eliminar la complejidad y el componente de subjetividad inherente al diagnóstico actual.

Con respecto a la necesidad de obtener un diagnóstico económico, no invasivo y escalable a toda la población de riesgo, esto no es viable usando MRI, PET o CSF, pero sí con el EEG. En cuanto a la necesidad de alcanzar un diagnóstico menos complejo y subjetivo, las redes de asociación proporcionan un marco metodológico con gran potencial. Por tanto, con el objetivo de solventar ambas necesidades, se ha desarrollado en este TFG una metodología para la ayuda al diagnóstico de la EA centrada en objetivar mediante el uso de redes de asociación las relaciones entre parámetros obtenidos del EEG, datos socio-demográficos sencillos de obtener, y, para algunos modelos de clasificación, la puntuación obtenida en el MMSE, una prueba rápida y económica.

Se han planteado varios modelos posibles de clasificación, en función de las distintas clases entre las que se pretenda diferenciar y de las variables que se desee incluir en el análisis. Algunos de los resultados obtenidos son bastante prometedores. Entre todos los modelos evaluados, el que resulta la solución más prometedora a los problemas anteriormente señalados es el modelo de clasificación ampliado, excluyendo el MMSE, que se centra en diferenciar entre sujetos

patológicos y no patológicos. Para este modelo de clasificación, elaborado únicamente a partir de variables sociodemográficas y los parámetros del EEG, se diagnostican correctamente 7 de los 11 controles y 155 de los 161 sujetos patológicos, es decir, un 63,64% y un 96,97% de los sujetos no patológicos y patológicos, respectivamente. El coeficiente kappa para este modelo es de 0,5523, lo cual sugiere una fuerza de concordancia moderada, y el análisis de estabilidad muestra que, a pesar del número reducido de sujetos de los que se ha dispuesto para la elaboración de las redes de entrenamiento, estas redes son suficientemente estables.

Este modelo por sí solo no es capaz de alcanzar ni la precisión suficiente, sobre todo para los sujetos patológicos, ni la especificidad requerida, pues no se han realizado las pruebas pertinentes para comprobar como clasificaría el sistema otro tipo de demencias consecuencia de otras patologías. Sin embargo, sí puede convertirse en una buena herramienta de cribado de la población de riesgo, dado que la precisión en el diagnóstico de sujetos patológicos es elevada. Haciendo uso de esta herramienta, puede reducirse significativamente el número de sujetos que necesitan ser sometidos a las pruebas de alto coste, MRI y PET, e invasivas, CSF. De esta forma, se generaría un escenario asequible tanto desde los puntos de vista económico y organizativo (Rossini *et al.* 2020). Esto se traduciría en una reducción drástica del porcentaje de sujetos con demencia no diagnosticada. Según un estudio realizado en España, se estima que un 70% de la población que sufre demencia no ha sido diagnosticada (Zunzunegui Pastor *et al.* 2003), cifra que es superior para el caso de demencias leves (Villarejo Galende *et al.* 2021). Desgraciadamente, estas cifras son bastante similares en el resto de los países desarrollados. Un estudio sostiene que este porcentaje es del 58% en Europa (Eefsting *et al.* 1996) y de un 65% en los Estados Unidos de América (Valcour *et al.* 2000).

Al tratarse de una herramienta de cribado, el modelo de clasificación entre controles y sujetos patológicos parece ser el más conveniente. Si se desea aumentar la precisión de la clasificación, puede añadirse una variable extra a las redes que recoja la puntuación obtenida en la prueba del MMSE. Sin embargo, esta prueba presenta varios inconvenientes, pues es susceptible al nivel educacional (Schmand *et al.* 1995), la cultura, la edad, delirios o depresión (Galea and Woodward 2005). Además, puede verse condicionada también por los nervios del sujeto al someterse a la misma. Por ello, no consideramos que los beneficios de incluir el MMSE para este modelo concreto compensen los inconvenientes inherentes, y más tratándose de una herramienta de cribado.

Aunque el EEG no se encuentra aún en ninguna de las guías para el diagnóstico de la EA (Babiloni *et al.* 2020), hay varios estudios que tratan de caracterizar y diagnosticar la EA en base a los registros del EEG. Algunos de estos estudios se recogen en la Tabla 14, con el objetivo de contrastar estos resultados con los obtenidos en este TFG.

El estudio de Ruiz-Gómez *et al.* (2018) evalúa la utilidad de emplear el EEG en el diagnóstico de la EA y el DCL. Para ello, la investigación parte de registros de EEG de 37 controles sanos, 37 sujetos con DCL y 37 pacientes de EA. A partir de estos

registros se calculan los siguientes parámetros: RP, MF, IAF, SE, LZC, CTM, SE, entropía difusa y auto-información mutua. El estudio evalúa tres modelos de clasificación distintos: análisis discriminante lineal, análisis discriminante cuadrático y perceptrón multicapa. Los mejores resultados se obtienen para el perceptrón multicapa: sensibilidad del 82,35% y valor predictivo positivo del 84,85% para C vs. DCL y EA y especificidad del 84,38% y valor predictivo negativo del 79,41% para EA vs. C y DCL (Ruiz-Gómez *et al.* 2018). Esta investigación muestra cómo, a partir de muchos de los parámetros del EEG considerados en este TFG, es posible desarrollar distintas metodologías para la ayuda al diagnóstico de la EA. Comparando estos resultados con los obtenidos en este TFG, es posible apreciar que la inclusión de datos sociodemográficos y clínicos puede traducirse en una mejor clasificación. Esto es coherente con la hipótesis de partida del TFG: la EA es una enfermedad tan compleja que para obtener un diagnóstico efectivo y precoz es necesaria la integración de información de distinta naturaleza que caracterice diferentes niveles de análisis.

El estudio de Buscema *et al.* (2015) corresponde a una investigación en la que se trata de distinguir entre controles, sujetos que padecen DCL y enfermos de EA MIL en base a registros de EEG no procesados mediante una nueva versión del sistema I-FAST (*implicit function as squashing time*). Según el estudio, esta metodología es capaz de diagnosticar la presencia de DCL o EA MIL con una precisión de entre el 94% y el 98% (Buscema *et al.* 2015). Estos porcentajes son similares a los obtenidos para el sistema de clasificación entre sujetos patológicos y no patológicos para el modelo ampliado sin MMSE.

El estudio de Miraglia *et al.* (2016) aplica la teoría de grafos para investigar como la arquitectura de red *small-world* calculada a partir de la señal del EEG con ojos abiertos y cerrados en reposo se modifica en las distintas etapas de la EA. Para ello el estudio cuenta con 90 sujetos, 30 de ellos cognitivamente sanos, 30 enfermos de DCL y 30 enfermos de EA. Los resultados de este estudio muestran como la red varía a medida que avanza la enfermedad y como para los DCL esta presenta características intermedias a la de los C y enfermos de EA, confirmando la hipótesis de que el DCL es una fase más en la evolución de la enfermedad (Miraglia *et al.* 2016). En este TFG se ha demostrado también como la red de asociaciones entre las distintas variables sociodemográficas y parámetros neurofisiológicos calculados a partir de la señal del EEG varían en cada estadio de la enfermedad.

El estudio de Kashefpoor *et al.* (2016) emplea registros del EEG para elaborar un diagnóstico automático del DCL. Para ello parte de 27 sujetos (11 DCL y 16 controles) y mediante sistemas de neurodifusión y el clasificador k vecinos más cercanos (*k-nearest neighbor*) logra una precisión del 88,89%, una sensibilidad del 100% y una especificidad del 83,33%, lo que muestra el gran potencial del EEG como técnica diagnóstica del DCL (Kashefpoor *et al.* 2016). En este TFG también se ha demostrado que a partir de los registros del EEG, combinando estos registros con los datos socio-demográficos, es posible realizar un diagnóstico automático del DCL.

Otros ejemplos de las múltiples líneas de investigación que tratan de diagnosticar la EA y el DCL haciendo uso de exclusivamente el EEG son los estudios

de Schmidt *et al.* (2013) y Fiscon *et al.* (2018). El estudio de Schmidt *et al.*(2013) trata de clasificar sujetos en controles y enfermos de EA a partir del EEG mediante regresión logística obteniendo una sensibilidad del 76,4% y una especificidad del 84,6%. Por otro lado, el estudio de Fiscon *et al.* (2018) emplea árboles de decisión para, a partir del análisis tiempo-frecuencia de las señales de EEG, clasificar a sujetos en C vs. EA con una precisión del 83%, C vs. DCL con una precisión del 92% y DCL vs. EA con una precisión del 79%.

La tabla 14 también recoge los resultados de investigaciones sobre el uso de otros biomarcadores para el diagnóstico de la EA. Por ejemplo, el estudio de Garrido Pascual (2018) investiga como avanzar en el diagnóstico de la EA haciendo uso de la MRI. En este proyecto se desarrollan varias soluciones para una herramienta de ayuda al diagnóstico de la EA en función de la materia gris de las imágenes de MRI mediante máquinas de vectores de soporte lineales. Los sistemas de clasificación implementados logran distinguir controles de enfermos de DCL y EA con una sensibilidad y especificidad 80%-100% (Garrido Pascual 2018).

Por otro lado, el estudio (Ding *et al.* 2019) desarrolla un algoritmo de aprendizaje profundo para predecir el diagnóstico de la EA mediante la PET, obteniendo una precisión del 82% y una especificidad del 100% (Ding *et al.* 2019). La precisión obtenida con este método, más costosa económicamente por basarse en los resultados del PET, es inferior a la obtenida haciendo uso de únicamente la señal del EEG y datos socio-demográficos.

ESTUDIO	SUJETOS	METODOLOGÍA	TÉCNICA	RESULTADOS
Modelo ampliado sujetos no patológicos vs. patológicos sin MMSE elaborado en este TFG	252 sujetos (51 C, 51 DCL, 50 EA MIL, 50 EAMOD, 50 EA SEV)	Redes de asociación	EEG	94,19% de precisión con un 63,64% de aciertos para controles y 96,27% para sujetos patológicos
(Ruiz-Gómez <i>et al.</i> 2018)	111 sujetos (37 C, 37 DCL, 37 EA)	Análisis discriminante lineal, análisis discriminante cuadrático y perceptrón multicapa	EEG	Mejores resultados para perceptrón multicapa. Sensibilidad del 82,35% y valor predictivo positivo del 84,85% para C vs. DCL y EA. Especificidad del 84,38% y valor predictivo negativo del 79,41% para EA vs. C y DCL
(Buscema <i>et al.</i> 2015)	272 sujetos (C, MCI, EA MIL)	Nuevos sistema I-SAFT	EEG	Es posible diferenciar entre C, DCL y EA MIL con una precisión de entre el 94% y el 98%
(Miraglia <i>et al.</i> 2016)	90 sujetos (30 sanos, 30 DCL y 30 EA)	Técnicas de grafos	EEG	La arquitectura de red <i>small-world</i> se ve modificada a medida que avanza la enfermedad, mostrando la de DCL características intermedias a C y EA.
(Kashefpoor <i>et al.</i> 2016)	27 sujetos (11 DCL y 16 controles)	Sistemas neurodifusos y clasificador k vecinos más cercanos	EEG	88,9% de precisión, 100% de sensibilidad y 88,33% de especificidad
(Fiscon <i>et al.</i> 2018)	100 sujetos (23 C, 37 DCL y 49 AD)	Árbol de decisión	EEG	Precisión del 83% para C vs. EA, 92% para C vs. DCL y 79% para DCL vs. EA
(Schmidt <i>et al.</i> 2013)	107 sujetos (57 C y 50 EA)	Regresión logística	EEG	76,4% de sensibilidad y 84,6% de especificidad
(Garrido Pascual 2018)	490 sujetos (188C, 169 DCL y 133 EA)	Máquinas de vectores soporte lineales	MRI	Valores de sensibilidad y especificidad 80%-100%
(Ding <i>et al.</i> 2019)	2111 sujetos (1042 C, 799 DCL, 243 EA)	Algoritmo de aprendizaje profundo	PET	Precisión del 82% y especificidad del 100%

Tabla 14: Resumen de otros estudios analizados en la discusión

7.2 Limitaciones

Una de las principales limitaciones de este TFG es que el número de sujetos que componen la base de datos es relativamente pequeño, en especial en cuanto al grupo de los controles. Dos posibles razones que explicarían por qué se dispone de un número tan bajo de controles podrían ser las que se indican a continuación. En primer lugar, el número de sujetos de edad avanzada con capacidades cognitivas intactas es bajo; y, en segundo lugar, normalmente los sujetos sanos son más reacios a realizarse pruebas para participar en estudios que los sujetos patológicos. Por lo tanto, convendría incorporar nuevos sujetos, en especial controles, a esta base de datos.

En cuanto a la metodología empleada para realizar la clasificación es posible apreciar que, a medida que incrementa el número de sujetos que constituyen la red de entrenamiento, la contribución individual resultante de incorporar el nuevo sujeto a la red disminuye, con el riesgo de llegar a ser cero para bases de datos muy grandes. Por lo tanto, aunque la herramienta es fácilmente escalable y convendría disponer de más sujetos, desgraciadamente el número de sujetos que formen parte de la red de entrenamiento no puede crecer indefinidamente. Además, las redes de entrenamiento que constituyen los distintos grupos entre los que se pretende clasificar deben estar formadas por exactamente el mismo número de sujetos para que las contribuciones individuales del nuevo sujeto a cada una de estas redes sean comparables. Por lo tanto, es necesario que se incremente el número de sujetos para todos los grupos para poder construir redes de entrenamiento con un mayor número de sujetos.

Otra de las limitaciones a mencionar es que para la elaboración de esta herramienta únicamente se han tenido en cuenta parámetros neurofisiológicos calculados a partir de la señal del EEG, datos socio-demográficos y el MMSE. La EA es una enfermedad muy compleja y es necesario realizar un análisis en distintos niveles. Convendría por tanto realizar nuevas pruebas incluyendo otro tipo de información como por ejemplo información genética. Incorporar nueva información complicaría la construcción de las redes de asociación, pero podría aumentar la precisión de la herramienta.

Es conveniente señalar también las limitaciones de las medidas elegidas para evaluar cada uno de los modelos de clasificación propuestos. En primer lugar, con respecto a las matrices de confusión, al estar constituida por un conjunto de valores en lugar de por un único valor, proporciona una visión global que no puede ser sintetizada sin pérdida de información con un índice global, problema que se soluciona con el coeficiente de kappa. Además, también dificulta la comparación entre modelos de clasificación entre distintas clases (Ariza, Pinilla, and García 2002). Por otro lado, el coeficiente de kappa también presenta desventajas. En primer lugar, el nivel de kappa que debe considerarse aceptable en el ámbito de la medicina está siendo cuestionado (McHugh 2012). Por ejemplo, Cohen sostiene que un coeficiente de kappa de 0,41 traducido como fuera de concordancia aceptable es demasiado indulgente en ámbitos relacionados con la salud (Cohen, 1960). Además,

el resultado del coeficiente de kappa no proporciona información acerca de la precisión de la clasificación, únicamente es indicativo de si el coeficiente kappa es estadísticamente significativo (Cerdeira Lorca and Villarreal Del Pino 2008). Otro punto débil del coeficiente kappa radica en que no aporta información sobre la calidad de los parámetros seleccionados en el modelo, únicamente evalúa la fuerza de concordancia (Cerdeira Lorca and Villarreal Del Pino 2008).

CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

8.1 Consecución de los objetivos propuestos

En este TFG se ha desarrollado una metodología de clasificación basada en redes de asociación con el objetivo de diseñar una herramienta de ayuda al diagnóstico de la EA que permita reducir costes, reducir la complejidad, objetivar la detección, emplear técnicas no invasivas y ser escalable a toda la población de riesgo. Para ello, se establecieron varios objetivos en el Capítulo 1 de esta memoria. En este apartado, va a evaluarse su grado de consecución:

- 1) Se han consultado múltiples artículos, estudios, tesis y libros sobre el DCL y la EA, aprendiendo sobre las técnicas de diagnóstico habituales y las limitaciones de estas, los factores de riesgo de la enfermedad (algo de especial utilidad para determinar que variables deben ser incluidas en la construcción de las redes de asociación) y el gran impacto socioeconómico de estas patologías.
- 2) Se han consultado diversos estudios y artículos sobre el potencial del EEG y sus múltiples ventajas y de como el DCL y la EA provocan cambios en la actividad cerebral que pueden ser estudiados a partir de los registros del EEG.
- 3) Se ha tomado conciencia del gran potencial de las redes de asociación consultando los avances llevados a cabo por otros estudios que hayan empleado estas redes. También se ha aprendido a utilizar distintos programas y herramientas para el cómputo y análisis de las redes. En concreto durante la elaboración de este TFG se ha usado Matlab, Gephi y R.
- 4) Se han construido y evaluado múltiples redes de asociación para distintos modelos de clasificación, a partir de las variables más habituales del diagnóstico de la EA. Analizando estas redes ha podido comprobarse como la enfermedad modifica la estructura de asociaciones entre las variables.
- 5) Se han explorado distintas metodologías de clasificación y finalmente se ha decidido estimar la contribución individual de los sujetos a las redes de entrenamiento mediante el test de Mantel. El rendimiento de esta clasificación ha sido evaluado mediante matrices de confusión y el coeficiente de kappa. Finalmente, se ha llevado a cabo un estudio de la estabilidad de las redes generadas mediante la metodología de *bootstrapping*.
- 6) Se han evaluado los resultados obtenidos en los distintos modelos de clasificación, junto con las necesidades diagnósticas reales, y se ha elegido

el modelo controles vs. sujetos patológicos ampliado sin MMSE como la mejor opción.

- 7) Por último, se han extraído las conclusiones más relevantes y se ha reflexionado sobre las limitaciones de la herramienta y las posibles líneas de investigación futuras.

8.2 Conclusiones

A continuación, se detallan las conclusiones principales que se han extraído de este TFG:

1. Las redes de asociación suponen un enfoque innovador que permiten integrar información biológica (p.ej. procedente del EEG), junto con las variables clínicas y sociodemográficas de los sujetos, y objetivar relaciones entre ellos.
2. La EA provoca una modificación progresiva de las relaciones entre las diferentes variables analizadas, que viene reflejada en una variación de la estructura de las redes de asociación para cada etapa de la patología.
3. Las redes de asociación tienen un gran potencial para ser empleadas como herramientas de ayuda al diagnóstico en un entorno clínico real, son fácilmente escalables y proporcionan información adicional sobre la huella fisiopatológica de la enfermedad.
4. Las redes de entrenamiento construidas mediante al menos 40 sujetos son razonablemente estables, lo cual es fundamental para que se puedan emplear en un entorno clínico.
5. La herramienta para la ayuda al diagnóstico desarrollada tiene potencial para constituir una herramienta de cribado para determinar qué sujetos deben ser sometidos a un examen más exhaustivo y cuáles pueden descartarse que padezcan DCL o EA sin recurrir a otras pruebas.

8.3 Líneas futuras

Las redes de asociación constituyen una nueva herramienta que permite integrar información diversa y explorar las relaciones entre las variables incluidas en el análisis (Borsboom 2017; Epskamp *et al.* 2018). En este TFG queda patente el gran potencial de esta nueva aproximación metodológica en el ámbito de la EA. Sin embargo, el algoritmo de clasificación basado en redes de asociación aquí desarrollado es fácilmente exportable a otras enfermedades. De hecho, ya hay algunas investigaciones que aplican redes en el ámbito de la epilepsia (Drenthen *et al.* 2018) o en la psicosis (Jimeno *et al.* 2020). Con ligeras modificaciones, la metodología de clasificación propuesto en este TFG podría ser extrapolable a estas enfermedades.

En cuanto a las posibles mejoras de la herramienta en el ámbito de la EA, sería conveniente incorporar nuevos sujetos, especialmente controles, tanto a las redes de entrenamiento como para probar los distintos modelos de clasificación empleados. Analizando los resultados obtenidos para las distintas clasificaciones para los modelos reducido, ampliado y complejo, resulta evidente que el MMSE mejora en mayor o menor medida la clasificación y que incluir un mayor número de variables no siempre mejora la clasificación. Aunque se han realizado numerosas pruebas no incluidas en este TFG para determinar las variables a considerar para la construcción de las redes y se han obtenido resultados sólidos con ellas. No obstante, podría resultar interesante investigar con más profundidad qué nuevas variables podrían mejorar la clasificación o bien reducir la dependencia de la prueba del MMSE. Dada la fácil escalabilidad de esta herramienta, introducir estas variables resultaría un trabajo sencillo. Aprovechando la escalabilidad, sería interesante también introducir sujetos cada vez más jóvenes, algo sencillo en el caso de los controles, pero algo más complejo para sujetos con DCL y EA, dado que estas patologías comienzan a manifestarse normalmente en edades más avanzadas.

También sería interesante realizar un seguimiento de los sujetos que han sido identificados por la herramienta; especialmente aquellos que han sido clasificados como controles y aquellos controles que han sido incorrectamente diagnosticados como sujetos con alguna patología. Así se podría estudiar si estos sujetos terminan desarrollando DCL o EA con posterioridad y ver hasta qué punto la herramienta es capaz de identificar los sujetos que padecerán algún tipo de patología antes de manifestar los primeros síntomas. Si parte de los controles que han sido diagnosticados erróneamente como sujetos patológicos fueran el resultado de la herramienta prediciendo su futura evolución patológica, esta herramienta supondría un gran avance en el diagnóstico temprano de la EA.

Referencias

- Alzheimer's Association. 2018. "Etapas Del Alzheimer." *Alzheimer's Association* 28:477–86. Retrieved June 5, 2021 (<https://www.alz.org/alzheimer-demencia/etapas?lang=es-MX>).
- Alzheimer's Society. 2021a. "The Early Stage of Dementia." Retrieved June 5, 2021 (<https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/symptoms-and-diagnosis/how-dementia-progresses/early-stages-dementia#content-start>).
- Alzheimer's Society. 2021b. "The Middle Stage of Dementia." Retrieved June 5, 2021 (<https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/symptoms-and-diagnosis/how-dementia-progresses/middle-stage-dementia#content-start>).
- Alzheimer's Society. 2021c. "The Progression and Stages of Dementia." Retrieved June 5, 2021 (<https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/symptoms-and-diagnosis/how-dementia-progresses/progression-stages-dementia#content-start>).
- Andrzejak, R. G., K. Lehnertz, F. Mormann, C. Rieke, P. David, and C. E. Elger. 2001. "Indications of Nonlinear Deterministic and Finite-Dimensional Structures in Time Series of Brain Electrical Activity: Dependence on Recording Region and Brain State." *Physical Review E - Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics* 64(6):8. doi: 10.1103/PhysRevE.64.061907.
- Anon. 2014. "La Tomografía PET/TAC Ya Ha Ahorrado Dos Millones de Euros Al Sacyl." *El Norte de Castilla*.
- Anon. 2016. "Node Degree and Strength." Pp. 115–36 in *Fundamentals of Brain Network Analysis*. Elsevier.
- Anon. 2020. "El Hospital Universitario de Badajoz Sustituye El Equipo de Resonancia Magnética Tras 23 Años En Uso." *20 Minutos*.
- Anon. n.d. *Manual Sistema 10/20 Internacional*.
- Anon. n.d. "Un Nuevo Equipo Para Detectar Cáncer Podrá Realizar 5.000 Estudios Anuales." Retrieved November 19, 2020b (<https://diariodevalladolid.elmundo.es/articulo/castillayleon/nuevo-equipo-detectar-cancer-podra-realizar-5000-estudios-anuales/20180826083000259773.html>).
- Ariza, F. J., C. Pinilla, and J. .. García. 2002. "Comparación de Matrices de Confusión Celda a Celda Mediante Bootstrapping." Universidad de Jaén.
- Babiloni, C., K. Blinowska, L. Bonanni, A. Cichocki, W. De Haan, C. Del Percio, B. Dubois, J. Escudero, A. Fernández, G. Frisoni, B. Guntekin, M. Hajos, H. Hampel, E. Ifeachor, K. Kilborn, S. Kumar, K. Johnsen, M. Johannsson, J. Jeong, F. LeBeau, R. Lizio, F. Lopes da Silva, F. Maestú, W. J. McGeown, I. McKeith, D. V. Moretti, F. Nobili, J. Olichney, M. Onofrij, J. J. Palop, M. Rowan, F. Stocchi, Z. M. Struzik, H.

- Tanila, S. Teipel, J. P. Taylor, M. Weiergräber, G. Yener, T. Young-Pearse, W. H. Drinkenburg, and F. Randall. 2020. "What Electrophysiology Tells Us about Alzheimer's Disease: A Window into the Synchronization and Connectivity of Brain Neurons." *Neurobiology of Aging* 85:58–73. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008.
- Bastian, M., S. Heymann, and M. Jacomy. 2009. "Gephi: An Open Source Software for Exploring and Manipulating Networks. BT - International AAAI Conference on Weblogs and Social." Pp. 361–62 in *International AAAI Conference on Weblogs and Social Media*. Vol. 3.
- Bayliss, J. 2001. "A Flexible Brain-Computer Interface." University of Rochester.
- Blennow, K., M. J. de Leon, and H. Zetterberg. 2006. "Alzheimer's Disease." *The Lancet* 368(9533):387–403. doi: 10.1038/nrdp.2015.56.
- Borsboom, D. 2017. "A Network Theory of Mental Disorders." *World Psychiatry* 16(1):5–13. doi: 10.1002/wps.20375.
- Borsboom, D., and A. O. J. Cramer. 2013. "Network Analysis: An Integrative Approach to the Structure of Psychopathology." *Annual Review of Clinical Psychology* 9:91–121. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608.
- Bozzali, M., L. Serra, and M. Cercignani. 2016. "Quantitative MRI to Understand Alzheimer's Disease Pathophysiology." *Current Opinion in Neurology* 29(4):437–44. doi: 10.1097/WCO.0000000000000345.
- Briels, C. T., C. J. Stam, P. Scheltens, S. Bruins, I. Lues, and A. A. Gouw. 2020. "In Pursuit of a Sensitive EEG Functional Connectivity Outcome Measure for Clinical Trials in Alzheimer's Disease." *Clinical Neurophysiology* 131(1):88–95. doi: 10.1016/j.clinph.2019.09.014.
- Bronzino, J. D., and D. R. Peterson. 2018. *The Biomedical Engineering Handbook*. Third Edit. Taylor & Francis.
- Brookes, M. J., M. W. Woolrich, and D. Price. 2014. "An Introduction to MEG Connectivity Measurements." Pp. 321–58 in *Magnetoencephalography: From Signals to Dynamic Cortical Networks*. Vol. 9783642330. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Bruhn, J., L. E. Lehmann, H. Röpcke, T. W. Bouillon, and A. Hoefft. 2001. "Shannon Entropy Applied to the Measurement of the Electroencephalographic Effects of Desflurane." *Anesthesiology* 95(1):30–35. doi: 10.1097/00000542-200107000-00010.
- Budelier, M. M., and R. J. Bateman. 2020. "Biomarkers of Alzheimer Disease." *The Journal of Applied Laboratory Medicine* 5(1):194–208. doi: 10.1373/jalm.2019.030080.
- Buscema, M., F. Vernieri, G. Massini, F. Scrascia, M. Breda, P. M. Rossini, and E. Grossi. 2015. "An Improved I-FAST System for the Diagnosis of Alzheimer's Disease from Unprocessed Electroencephalograms by Using Robust Invariant Features." *Artificial Intelligence in Medicine* 64(1):59–74. doi: 10.1016/j.artmed.2015.03.003.

- Carpenter, C. R., J. Banerjee, D. Keyes, D. Eagles, L. Schnitker, D. Barbic, S. Fowler, and M. A. LaMantia. 2019. "Accuracy of Dementia Screening Instruments in Emergency Medicine: A Diagnostic Meta-Analysis." *Academic Emergency Medicine* 26(2):226–45. doi: 10.1111/acem.13573.
- Carrión Pérez, P. A., J. Ródenas García, and J. J. Rieta Ibáñez. 2007. *Procesado de Señales Biomédicas*. Cuenca: Universidad de Castilla La Mancha.
- Cerda Lorca, J., and L. Villarroel Del Pino. 2008. "Evaluación de La Concordancia Inter-Observador En Investigación Pediátrica: Coeficiente de Kappa." *Revista Chilena de Pediatría* 79(1):54–58. doi: 10.4067/s0370-41062008000100008.
- Chakravorty, P. 2018. "What Is a Signal?" *IEEE Signal Processing Magazine* 35:175–77. doi: 10.1109/MSP.2018.2832195.
- Clark, C. M., S. Xie, J. Chittams, D. Ewbank, E. Peskind, D. Galasko, J. C. Morris, D. W. McKeel, M. Farlow, S. L. Weitlauf, J. Quinn, J. Kaye, D. Knopman, H. Arai, R. S. Doody, C. DeCarli, S. Leight, V. M. Y. Lee, and J. Q. Trojanowski. 2003. "Cerebrospinal Fluid Tau and β -Amyloid: How Well Do These Biomarkers Reflect Autopsy-Confirmed Dementia Diagnoses?" *Archives of Neurology* 60(12):1696–1702. doi: 10.1001/archneur.60.12.1696.
- Cohen, A. 2006. "Biomedical Signals: Origin and Dynamic Characteristics; Frequency-Domain Analysis." *Medical Devices and Systems* 22. doi: 10.1201/9781420003864-6.
- Cohen, J. 1960. "A Coefficient of Agreement for Nominal Scales." *Educational and Psychological Measurement* 20(1):37–46. doi: 10.1177/001316446002000104.
- Cohen, M. X. 2017. "Where Does EEG Come From and What Does It Mean?" *Trends in Neurosciences* 40(4):208–18. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.004.
- Correa, A. 2008. "Una Caja de Ritmos Llamada Cerebro: Moviendo Objetos Con La Mente." *Revista Electrónica de Divulgación*, 1–3.
- Cramer, A. O. J., L. J. Waldorp, H. L. J. Van Der Maas, and D. Borsboom. 2010. "Comorbidity: A Network Perspective." *Behavioral and Brain Sciences* 33(2–3):137–50. doi: 10.1017/S0140525X09991567.
- Csardi, G. 2015. *Package "Igraph"*.
- Dauwels, J., F. B. Vialatte, and A. Cichocki. 2011. "On the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease from EEG Signals: A Mini-Review." *Advances in Cognitive Neurodynamics (II)* (Section 2):709–16. doi: 10.1007/978-90-481-9695-1_106.
- Dauwels, J., F. Vialatte, and A. Cichocki. 2010. "Diagnosis of Alzheimer's Disease from EEG Signals: Where Are We Standing?" *Current Alzheimer Research* 999(999):1–19. doi: 0.2174/156720510792231720.
- Ding, Y., J. Ho. Sohn, M. G. Kawczynski, H. Trivedi, R. Harnish, N. W. Jenkins, D. Lituiev, T. P. Copeland, M. S. Aboian, C. M. Aparici, S. C. Behr, R. R. Flavell, S. Y. Huang, K. A. Zalocusky, L. Nardo, Y. Seo, R. A. Hawkins, Miguel Pampaloni, D. Hadley, and B. L. Franc. 2019. "A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis

- of Alzheimer Disease by Using 18 F-FDG PET of the Brain." *Radiology* 290(3):456–64. doi: 10.1148/radiol.2018180958.
- Dominguez, L., R. Wennberg, J. Velazquez, and R. Guevara. 2007. "Enhanced Measured Synchronization of Unsynchronized Sources: Significance for Brain Recordings." *BMC Neuroscience* 8(Suppl 2):P41. doi: 10.1186/1471-2202-8-s2-p41.
- Donchin, E., K. M. Spencer, and R. Wijesinghe. 2000. "The Mental Prosthesis: Assessing the Speed of a P300-Based Brain- Computer Interface." *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering* 8(2):174–79. doi: 10.1109/86.847808.
- Donoso, A. 2003. "Alzheimer's Disease." *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria* 41(SUPPL. 2):13–22. doi: 10.4067/S0717-92272003041200003.
- Drenthen, G. S., W. H. Backes, R. P. W. Rouhl, M. C. G. Vlooswijk, M. H. J. M. Majoie, P. A. M. Hofman, A. P. Aldenkamp, and J. F. A. Jansen. 2018. "Structural Covariance Networks Relate to the Severity of Epilepsy with Focal-Onset Seizures." *NeuroImage: Clinical* 20:861–67. doi: 10.1016/j.nicl.2018.09.023.
- Eefsting, J. A., F. Boersma, W. Van Den Brink, and W. Van Tilburg. 1996. "Differences in Prevalence of Dementia Based on Community Survey and General Practitioner Recognition." *Psychological Medicine* 26(6):1223–30. doi: 10.1017/s0033291700035947.
- Efron, B. 1979. "Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife." *The Annals of Statistics* 7(1):1–26. doi: 10.1214/aos/1176344552.
- Epskamp, S., D. Borsboom, and E. I. Fried. 2018. "Estimating Psychological Networks and Their Accuracy: A Tutorial Paper." *Behavior Research Methods* 50(1):195–212. doi: 10.3758/s13428-017-0862-1.
- Epskamp, S., A. O. J. Cramer, L. J. Waldorp, V. D. Schmittmann, and D. Borsboom. 2012. "Qgraph: Network Visualizations of Relationships in Psychometric Data." *Journal of Statistical Software* 48(4):1–18. doi: 10.18637/jss.v048.i04.
- Epskamp, S., J. Haslbeck, G. Costantini, A. O. J. Cramer, L. J. Wal-Dorp, V. D. Schmittmann, and D. Borsboom. 2018. "Package 'Qgraph.'" doi: 10.18637/jss.v048.i04.
- Falgas, N., S. Barreiro, and R. Sanchez del Valle. 2018a. "Diagnóstico de La Enfermedad de Alzheimer." Retrieved April 1, 2021 (<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/alzheimer/diagnostico>).
- Falgas, N., S. Barreiro, and R. Sanchez del Valle. 2018b. "Tratamiento de La Enfermedad de Alzheimer | PortalCLÍNICA." Retrieved April 6, 2021 (<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/alzheimer/tratamiento>).
- Fiscon, G., E. Weitschek, A. Cialini, G. Felici, P. Bertolazzi, S. De Salvo, A. Bramanti, P. Bramanti, and M. C. De Cola. 2018. "Combining EEG Signal Processing with Supervised Methods for Alzheimer's Patients Classification." *BMC Medical*

- Informatics and Decision Making* 18(1):35. doi: 10.1186/s12911-018-0613-y.
- Franco Macías, E., A. Suárez González, A. Bustamante Rangel, and E. Gil Néciga. 2011. "Enfermedad de Alzheimer." *Medicine* 10(76):5129–37. doi: 10.1016/S0304-5412(11)70068-3.
- Fraschini, M., S. M. Pani, L. Didaci, and G. L. Marcialis. 2019. "Robustness of Functional Connectivity Metrics for EEG-Based Personal Identification over Task-Induced Intra-Class and Inter-Class Variations." *Pattern Recognition Letters* 125:49–54. doi: 10.1016/j.patrec.2019.03.025.
- Fruchterman, T. M. J., and E. M. Reingold. 1991. "Graph Drawing by Force-directed Placement." *Software: Practice and Experience* 21(11):1129–64. doi: 10.1002/spe.4380211102.
- Galasko, D., L. Chang, R. Motter, C. M. Clark, J. Kaye, D. Knopman, R. Thomas, D. Kholodenko, D. Schenk, I. Lieberburg, B. Miller, R. Green, R. Basherad, L. Kertiles, M. A. Boss, and P. Seubert. 1998. "High Cerebrospinal Fluid Tau and Low Amyloid B42 Levels in the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease and Relation to Apolipoprotein E Genotype." *Archives of Neurology* 55(7):937–45. doi: 10.1001/archneur.55.7.937.
- Galea, M., and M. Woodward. 2005. "Mini-Mental State Examination (MMSE): Commentary." *Australian Journal of Physiotherapy* 51(3):198. doi: 10.1016/S0004-9514(05)70034-9.
- Garrido Pascual, Á. 2018. "Análisis de Imágenes de Resonancia Magnética Para La Detección Del Alzheimer." Universidad de Sevilla.
- Gephi. n.d. "Gephi." Retrieved June 11, 2021 (<https://gephi.org/>).
- Gilat, Amos. 2006. *Matlab: Una Introducción Con Ejemplos Prácticos*.
- Gutiérrez-de Pablo, V., C. Gómez, J. Poza, A. Maturana-Candelas, J. Gómez-Pilar, M. Revilla-Vallejo, and R. Hornero. 2020. "Redes de Asociación : Una Nueva Forma de Explorar La Huella Fisiopatológica de La Enfermedad de Alzheimer." Pp. 1–4 in *Congreso anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*.
- Gutiérrez-Díez, P. J., J. Gomez-Pilar, R. Hornero, J. Martínez-Rodríguez, M. A. López-Marcos, and J. Russo. 2021. "The Role of Gene to Gene Interaction in the Breast's Genomic Signature of Pregnancy." *Scientific Reports* 11(1):2643. doi: 10.1038/s41598-021-81704-8.
- Hansen, D., B. Shneiderman, M. Smith, and I. Himelboim. 2020. *Analyzing Social Media Networks with NodeXL*. Elsevier.
- Iaccarino, L., K. Chiotis, P. Alongi, O. Almkvist, A. Wall, C. Cerami, V. Bettinardi, L. Gianolli, A. Nordberg, and D. Perani. 2017. "A Cross-Validation of FDG-and Amyloid-PET Biomarkers in Mild Cognitive Impairment for the Risk Prediction to Dementia Due to Alzheimer's Disease in a Clinical Setting." *Journal of Alzheimer's Disease* 59(2):603–14. doi: 10.3233/JAD-170158.
- Jack, C. R., D. A. Bennett, K. Blennow, M. C. Carrillo, B. Dunn, S. B. Haeberlein, D. M. Holtzman, W. Jagust, F. Jessen, J. Karlawish, E. Liu, J. L. Molinuevo, T. Montine, C. Phelps, K. P. Rankin, C. C. Rowe, P. Scheltens, E. Siemers, H. M. Snyder, R.

- Sperling, C. Elliott, E. Masliah, L. Ryan, and N. Silverberg. 2018. "NIA-AA Research Framework: Toward a Biological Definition of Alzheimer's Disease." *Alzheimer's and Dementia* 14(4):535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- Jimeno, N., J. Gomez-Pilar, J. Poza, R. Hornero, K. Vogeley, E. Meisenzahl, T. Haidl, M. Rosen, J. Klosterkötter, and F. Schultze-Lutter. 2020. "Main Symptomatic Treatment Targets in Suspected and Early Psychosis: New Insights from Network Analysis." *Schizophrenia Bulletin* 46(4):884–95. doi: 10.1093/schbul/sbz140.
- Johns Hopkins Medicine. 2021. "Stages of Alzheimer's Disease." Retrieved June 5, 2021 (<https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/alzheimers-disease/stages-of-alzheimer-disease>).
- Kaimann, R. A. 1975. "Defining the Complexity of a Project Management Network." *Project Management Quarterly*. Retrieved June 15, 2021 (<https://www.pmi.org/learning/library/defining-complexity-project-management-network-5765>).
- Kashefpoor, M., H. Rabbani, and M. Barekatin. 2016. "Automatic Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Using Electroencephalogram Spectral Features." *Journal of Medical Signals and Sensors* 6(1):25–32. doi: 10.4103/2228-7477.175869.
- Khokhar, D. 2015. *Gephi Cookbook*.
- Kim, S. P., Y. N. Rao, D. Erdogmus, J. C. Sanchez, M. A. L. Nicolelis, and J. C. Principe. 2005. "Determining Patterns in Neural Activity for Reaching Movements Using Nonnegative Matrix Factorization." *Eurasip Journal on Applied Signal Processing* 2005(19):3113–21. doi: 10.1155/ASP.2005.3113.
- Klem, G. H., H. O. Lüders, H. H. Jasper, and C. Elger. 1999. *The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation*. Vol. 52 (supple).
- Kolaczyk, E. D., and G. Csárdi. 2020. "Introduction." Pp. 1–12 in *Statistical Analysis of Network Data with R*. Springer, Cham.
- Kossakowski, J. J., S. Epskamp, J. M. Kieffer, C. D. van Borkulo, M. Rhemtulla, and D. Borsboom. 2016. "The Application of a Network Approach to Health-Related Quality of Life (HRQoL): Introducing a New Method for Assessing HRQoL in Healthy Adults and Cancer Patients." *Quality of Life Research* 25(4):781–92. doi: 10.1007/s11136-015-1127-z.
- Lai, M., M. Demuru, A. Hillebrand, and M. Fraschini. 2018. "A Comparison between Scalp- and Source-Reconstructed EEG Networks." *Scientific Reports* 8(1). doi: 10.1038/s41598-018-30869-w.
- Ledesma, R. 2008. "Introducción Al Bootstrap: Desarrollo de Un Ejemplo Acompañado de Software de Aplicación." *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* 4(2):51–60. doi: 10.20982/tqmp.04.2.p051.
- De Leon, M. J., S. DeSanti, R. Zinkowski, P. D. Mehta, D. Pratico, S. Segal, H. Rusinek, J. Li, W. Tsui, L. A. Saint Louis, C. M. Clark, C. Tarshish, Y. Li, L. Lair, E. Javier, K. Rich, P. Lesbre, L. Mosconi, B. Reisberg, M. Sadowski, J. F. DeBernadis, D. J. Kerkman, H. Hampel, L. O. Wahlund, and P. Davies. 2006. "Longitudinal CSF

- and MRI Biomarkers Improve the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment.” *Neurobiology of Aging* 27(3):394–401. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.003.
- Livingston, G., J. Huntley, A. Sommerlad, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, C. Brayne, A. Burns, J. Cohen-Mansfield, C. Cooper, S. G. Costafreda, A. Dias, N. Fox, L. N. Gitlin, R. Howard, H. C. Kales, Mika Kivimäki, E. B. Larson, A. Ogunniyi, V. Orgeta, K. Ritchie, K. Rockwood, E. L. Sampson, Q. Samus, L. S. Schneider, G. Selbæk, L. Teri, and . Mukadam. 2020. “Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission.” *The Lancet* 396(10248):413–46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.
- López de Ullibarri, Galparsoro I., and S. Pita Fernández. 2001. *Investigación: Medidas de Concordancia: El Índice de Kappa Medidas de Concordancia: El Índice de Kappa*. Vol. 6. A Coruña.
- Mantel, N. 1967. *The Detection of Disease Clustering and a Generalized Regression Approach*. Vol. 27.
- Martí, J. 1988. “Medidas En El Sistema Nervioso y Muscular.” *Introducción a La Bioingeniería*.
- Martin, A. J., R. Marottoli, and D. O’Neill. 2013. “Driving Assessment for Maintaining Mobility and Safety in Drivers with Dementia.” *Cochrane Library* 2013(5). doi: 10.1002/14651858.CD006222.pub3.
- Martínez-Lage, P., M. Martín-Carrasco, E. Arrieta, J. Rodrigo, and F. Formiga. 2018. “Map of Alzheimer’s Disease and Other Dementias in Spain. MapEA Project.” *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia* 53(1):26–37. doi: 10.1016/j.regg.2017.07.006.
- Matlab. 2015. *Statistics and Machine Learning Toolbox*.
- McHugh, M. L. 2012. “Interrater Reliability: The Kappa Statistic.” *Biochemia Medica* 22(3):276–82. doi: 10.11613/bm.2012.031.
- MedlinePlus. 2016. “Electroencefalograma: MedlinePlus Enciclopedia Médica.” *Noviembre 01 1*. Retrieved March 13, 2021 (<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003931.htm>).
- Merino, M., and A. Martínez. 2007. *Electroencefalografía Convencional En Pediatría: Técnica e Interpretación*. Madrid.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Gobierno de España. 2016. *Equipos de Alta Tecnología Disponibles Por Comunidad Autónoma*.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. n.d. “Efectividad y Coste-Efectividad de La Determinación de Las Proteínas Abeta-42, Tau Total y Tau Fosforilada En Líquido Cefalorraquídeo Como Biomarcadores de La Enfermedad de Alzheimer.” Retrieved (https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/5784c265-b05e-11e4-9053-9d1690bb437a/SESCS_2012_BMC-EA.pdf).
- Miraglia, F., F. Vecchio, P. Bramanti, and P. M. Rossini. 2016. “EEG Characteristics in ‘Eyes-Open’ versus ‘Eyes-Closed’ Conditions: Small-World Network

- Architecture in Healthy Aging and Age-Related Brain Degeneration." *Clinical Neurophysiology* 127(2):1261–68. doi: 10.1016/j.clinph.2015.07.040.
- Miraglia, F., F. Vecchio, and P. M. Rossini. 2017. "Searching for Signs of Aging and Dementia in EEG through Network Analysis." *Behavioural Brain Research* 317:292–300. doi: 10.1016/j.bbr.2016.09.057.
- Morales, G., and J. Artieda. 2009. *La Neurofisiología Clínica: Pasado, Presente y Futuro Clinical Neurophysiology: Past, Present, Future*. Vol. 32. Pamplona.
- Muñoz Ruata, J. 1999. "Ritmos Cerebrales y Cognición En Deficientes Mentales." *Fundacion Promiva* 1:43–62.
- Newman, M. 2010. *Networks: An Introduction*. Oxford University Press.
- Niemantsverdriet, E., S. Valckx, M. Bjerke, and S. Engelborghs. 2017. "Alzheimer's Disease CSF Biomarkers: Clinical Indications and Rational Use." *Acta Neurologica Belgica* 117(3):591–602. doi: 10.1007/s13760-017-0816-5.
- Nobukawa, S., T. Yamanishi, H. Nishimura, Y. Wada, M. Kikuchi, and T. Takahashi. 2019. "Atypical Temporal-Scale-Specific Fractal Changes in Alzheimer's Disease EEG and Their Relevance to Cognitive Decline." *Cognitive Neurodynamics* 13(1):1–11. doi: 10.1007/s11571-018-9509-x.
- Núñez, P., J. Poza, C. Gómez, V. Rodríguez-González, A. Hillebrand, M. A. Tola-Arribas, M. Cano, and R. Hornero. 2019. "Characterizing the Fluctuations of Dynamic Resting-State Electrophysiological Functional Connectivity: Reduced Neuronal Coupling Variability in Mild Cognitive Impairment and Dementia Due to Alzheimer's Disease." *Journal of Neural Engineering* 16(5). doi: 10.1088/1741-2552/ab234b.
- Ortiz, T., F. J. Exposito, F. Miguel, M. Martin-Loeches, and F. J. Rubia. 1992. "Brain Mapping in Dysphonemic Dyslexia: In Resting and Phonemic Discrimination Conditions." *Brain and Language* 42(3):270–85. doi: 10.1016/0093-934X(92)90101-J.
- Palacios, L. 2002. "Breve Historia de La Electroencefalografía." *Neurologia* 17(4):214–17.
- Palacios Sanchez, L. 2020. *Epilepsia: Algunas Denominaciones Dadas a Través de Los Siglos*. Vol. 43.
- Petersen, R. C., G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. G. Tanglos, and E. Kokmen. 1999. "Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome." Pp. 303–8 in *Archives of Neurology*, vol 56.
- Poza Crespo, J. 2008. "Análisis Tiempo-Frecuencia de La Actividad Magnetoencefalográfica Espontánea En La Enfermedad de Alzheimer." Universidad de Valladolid.
- Ramos-Argüelles, F., G. Morales, S. Egozcue, R. M. Pabón, and M. T. Alonso. 2009. "Técnicas Básicas de Electroencefalografía: Principios y Aplicaciones Clínicas." *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra* 32 Suppl 3:69–82. doi: 10.4321/s1137-66272009000600006.

- Redacción de Prescrire en Inglés. 2018. "Drugs for Alzheimer's Disease: Finally Delisted in France!" *Prescrire* 38:416. Retrieved April 6, 2021 (<https://english.prescrire.org/en/81/168/55126/0/NewsDetails.aspx>).
- Ridao, M. N., J. H. Doorn, and G. N. Kaplan. n.d. *Construcción de Grafos de Glosarios Guiada Por El Estilo Del Discurso*. Buenos Aires.
- Rodríguez-González, V., C. Gómez, Y. Shigihara, H. Hoshi, M. Revilla-Vallejo, R. Hornero, and J. Poza. 2020. "Consistency of Local Activation Parameters at Sensor- And Source-Level in Neural Signals." *Journal of Neural Engineering*. doi: 10.1088/1741-2552/abb582.
- Rossini, P. M., R. Di Iorio, M. Bentivoglio, G. Bertini, F. Ferreri, C. Gerloff, R. J. Ilmoniemi, F. Miraglia, M. A. Nitsche, F. Pestilli, M. Rosanova, Y. Shirota, C. Tesoriero, Y. Ugawa, F. Vecchio, U. Ziemann, and M. Hallett. 2019. "Methods for Analysis of Brain Connectivity: An IFCN-Sponsored Review." *Clinical Neurophysiology* 130(10):1833–58. doi: 10.1016/j.clinph.2019.06.006.
- Rossini, P. M., R. Di Iorio, F. Vecchio, M. Anfossi, C. Babiloni, M. Bozzali, A. C. Bruni, S. F. Cappa, J. Escudero, F. J. Fraga, P. Giannakopoulos, B. Guntekin, G. Logroscino, C. Marra, F. Miraglia, F. Panza, F. Tecchio, A. Pascual-Leone, and B. Dubois. 2020. "Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: The Role of Biomarkers Including Advanced EEG Signal Analysis. Report from the IFCN-Sponsored Panel of Experts." *Clinical Neurophysiology* 131(6):1287–1310. doi: 10.1016/j.clinph.2020.03.003.
- Rubinov, Mikail, and Olaf Sporns. 2010. "Complex Network Measures of Brain Connectivity: Uses and Interpretations." *NeuroImage* 52(3):1059–69. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.
- Rudner, L. M., and M. M. Shafer. 1993. "Resampling: A Marriage of Computers and Statistics." *Practical Assessment, Research and Evaluation* 3(5):5. doi: 10.7275/8g72-q905.
- Ruiz-Gómez, S. J., C. Gómez, J. Poza, G. C. Gutiérrez-Tobal, M. A. Tola-Arribas, M. Cano, and R. Hornero. 2018. "Automated Multiclass Classification of Spontaneous EEG Activity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment." *Entropy* 20(1). doi: 10.3390/e20010035.
- Ruiz-Gómez, S. J., R. Hornero, J. Poza, A. Maturana-Candelas, N. Pinto, and C. Gómez. 2019. "Computational Modeling of the Effects of EEG Volume Conduction on Functional Connectivity Metrics. Application to Alzheimer's Disease Continuum." *Journal of Neural Engineering*. doi: 10.1088/1741-2552/ab4024.
- Ruiz De Sánchez, C., D. Nariño, J. Fernando, and M. Cerón. 2010. "Epidemiología y Carga de La Enfermedad de Alzheimer." *Acta Neurológica Colombiana* 26(3):87–94.
- Saggar, M., S. M. H. Hosseini, J. L. Bruno, E. M. Quintin, M. M. Raman, S. R. Kesler, and A. L. Reiss. 2015. "Estimating Individual Contribution from Group-Based Structural Correlation Networks." *NeuroImage* 120:274–84. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.006.
- Sanei, S., and J. A. Chambers. 2007. *EEG Signal Processing*. First Edit. edited by

Wiley-Interscience.

- Santos Toural, J. E., A. Montoya Pedrón, and E. J. Marañón Reyes. 2021. "Classification among Healthy, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Subjects Based on Wavelet Entropy and Relative Beta and Theta Power." *Pattern Analysis and Applications* 24(2):413–22. doi: 10.1007/s10044-020-00910-8.
- Sarazin, M., L. C. de Souza, S. Lehericy, and B. Dubois. 2012. "Clinical and Research Diagnostic Criteria for Alzheimer's Disease." *Neuroimaging Clinics of North America* 22(1):23–32. doi: 10.1016/j.nic.2011.11.004.
- Schmand, B., J. Lindeboom, C. Hooijer, and C. Jonker. 1995. "Relation between Education and Dementia: The Role of Test Bias Revisited." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 59(2):170–74. doi: 10.1136/jnnp.59.2.170.
- Schmidt, M. T., P. A. M. Kanda, L. F. H. Basile, H. F. da Silva Lopes, R. Baratho, J. L. C. Demario, M. S. Jorge, A. E. Nardi, S. Machado, J. N. Ianof, R. Nitrini, and R. Anghinah. 2013. "Index of Alpha/Theta Ratio of the Electroencephalogram: A New Marker for Alzheimer's Disease." *Frontiers in Aging Neuroscience* 5(OCT):60. doi: 10.3389/fnagi.2013.00060.
- Schoffelen, J. M., and J. Gross. 2009. "Source Connectivity Analysis with MEG and EEG." *Human Brain Mapping* 30(6):1857–65. doi: 10.1002/hbm.20745.
- Smailovic, U., and V. Jelic. 2019. "Neurophysiological Markers of Alzheimer's Disease: Quantitative EEG Approach." *Neurology and Therapy* 8(2):37–55. doi: 10.1007/s40120-019-00169-0.
- Stam, C. J. 2005. "Nonlinear Dynamical Analysis of EEG and MEG: Review of an Emerging Field." *Clinical Neurophysiology* 116(10):2266–2301. doi: 10.1016/j.clinph.2005.06.011.
- Van de Steen, F., L. Faes, E. Karahan, J. Songsiri, P. A. Valdes-Sosa, and D. Marinazzo. 2019. "Critical Comments on EEG Sensor Space Dynamical Connectivity Analysis." *Brain Topography* 32(4):643–54. doi: 10.1007/s10548-016-0538-7.
- Stevens, L. A. 1974. *Exploradores Del Cerebro*. First Edit. Barcelona: Barral Editores.
- Talamillo García, T. 2011. "Nociones Elementales Para La Interpretación Del EEG." *Enfermería Docente* 94:29–33.
- The John's Hopkins Medicine. 2019. "Electroencephalogram (EEG) | Johns Hopkins Medicine." Retrieved March 13, 2021 (<https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/electroencephalogram-eeeg>).
- The R Foundation. 2018. "R: The R Project for Statistical Computing." Retrieved June 12, 2021 (<https://www.r-project.org/>).
- Torres-Rodríguez, I., and D. Álvarez Velasco. 2020. *Análisis de La Señal EEG Para Diferenciar Entre Sujetos Sanos y Enfermo de Alzheimer*.
- Valcour, V. G., K. H. Masaki, J. D. Curb, and P. L. Blanchette. 2000. "The Detection of

- Dementia in the Primary Care Setting." *Archives of Internal Medicine* 160(19):2964–68. doi: 10.1001/archinte.160.19.2964.
- Villarejo Galende, A., M. Eimil Ortiz, S. Llamas Velasco, M. Llanero Luque, C. López de Silanes de Miguel, and C. Prieto Jurczynska. 2021. "Report by the Spanish Foundation of the Brain on the Social Impact of Alzheimer Disease and Other Types of Dementia." *Neurologia* 36(1):39–49.
- Vinuesa, P. 2016. *Tema 8. Correlación : Teoría y Práctica*. México.
- Watts, D. J., and S. H. Strogatz. 1998. "Collective Dynamics of 'small-World Networks." *Nature* 393:440–42. doi: 10.1038/30918.
- Weiner, M. W. 2009. "Imaging and Biomarkers Will Be Used for Detection and Monitoring Progression of Early Alzheimer's Disease." *Journal of Nutrition, Health and Aging* 13(4):332–33.
- Wyllie, E. 1993. *The Treatment of Epilepsy, Principles and Practice*. Fifth Edit. edited by Ellaine Wyllie, B. E. Gidal, G. D. Cascino, and H. P. Goodkin. Lippincott Williams & Wilkins.
- Zucchini, W., I. L. MacDonald, and R. Langrock. 2018. "R Packages." *Hidden Markov Models for Time Series* 123–30. doi: 10.1201/b20790-8.
- Zunzunegui Pastor, M. V., T. del Ser, A. Rodríguez Laso, M. J. García Yébenes, J. Domingo, and A. Otero Puime. 2003. "Demencia No Detectada y Utilización de Los Servicios Sanitarios: Implicaciones Para La Atención Primaria." *Atención Primaria* 31(9):581–86. doi: 10.1016/s0212-6567(03)79220-8.