



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE INGENIERÍAS INDUSTRIALES

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA BIOMÉDICA

**Métodos de integración de información
biomédica heterogénea para cuantificar la huella
neuropatológica de la demencia debida a la
enfermedad de Alzheimer**

Autor/a:

D^a. Lucía Curiel Garrido

Tutor/a:

Dr. D. Carlos Gómez Peña

D. Víctor Gutiérrez de Pablo

Valladolid, Septiembre de 2024

TÍTULO: **Métodos de integración de información biomédica heterogénea para cuantificar la huella neuropatológica de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer**

AUTOR: **D^a. Lucía Curiel Garrido**

TUTOR/ES: **Dr. D. Carlos Gómez Peña
D. Víctor Gutiérrez de Pablo**

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

Tribunal

PRESIDENTE: **Dr. D. Jesús Poza Crespo**

SECRETARIO: **Dr. D. Javier Gómez Pilar**

VOCAL: **Dr. D. Carlos Gómez Peña**

P. SUPLENTE: **Dr. D. Roberto Hornero Sánchez**

S. SUPLENTE: **Dr. D^a. María García Gadañón**

FECHA: **Septiembre de 2024**

CALIFICACIÓN:

*A mi abuelo Anselmo.
Que brille para él la luz eterna.*

*El que quiere arañar la luna,
se arañará el corazón.*

F. García Lorca

Agradecimientos

Comenzar agradeciendo a Víctor Gutiérrez y Carlos Gómez su apoyo incondicional, los cuales, cual faro en un barco en medio de una tempestad, han sido mi guía durante el desarrollo de este trabajo. Del mismo modo, Jesús Poza y Roberto Hornero, han sido siempre referente e inspiración a lo largo de este grado y sobre todo parte fundamental para elegir el tema que encabeza este último trabajo de mi carrera.

También quisiera expresar mi gratitud al Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) y a todos sus integrantes por las facilidades y el apoyo que me han brindado durante la realización de mi Trabajo de Fin de Grado (TFG). También quiero dar las gracias a la profesora María Teresa Alonso por haber confiado en mí incluso cuando yo misma dudaba.

A mis amigos de Alicante, a mis amigas de la residencia y a mis amigos de la universidad por su amistad y cariño. Quiero agradecer de corazón a toda mi familia: a mis abuelos, a mis tíos y primas, que han sido un gran apoyo para mí cuando mis padres no estaban cerca. También quiero agradecerle a mi pareja su amor y apoyo en esta carrera de fondo.

Especial mención a mis padres, ¿qué decir de ellos? Gracias por vuestra comprensión y apoyo incondicional. Vuestro ejemplo han sido la base sobre la que he construido todo lo que soy y lo que seré.

Resumen

Antecedentes y objetivos. La demencia debida a la enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurológica caracterizada por déficits cognitivos, conductuales y funcionales. Por otro lado, el deterioro cognitivo leve (DCL) puede considerarse un estado prodrómico de la EA. El objetivo de este estudio es realizar una clasificación multiclase de estas dos patologías integrando información heterogénea.

Métodos. Se analizaron cinco minutos de actividad electroencefalográfica (EEG) en estado de reposo de 186 sujetos, divididos en 3 grupos dependiendo del estadio de la enfermedad: 43 controles cognitivamente sanos, 43 sujetos con DCL debido a la EA y 98 enfermos con demencia debida a la EA. Estos últimos se dividieron a su vez en 3 grupos: 43 pacientes con EA leve, 36 pacientes con EA moderada y 19 pacientes con EA severa. Los registros fueron preprocesados y se calcularon 145 parámetros extraídos de EEG. Los resultados de estas medidas, junto con datos genéticos y sociodemográficos, se introdujeron en varios clasificadores antes y después de aplicar un *fast correlation based filter* (FCBF). Se realizó tanto para la clasificación multiclase de 5 clases como para la de 3 clases. Posteriormente, se evaluó la relevancia de cada parámetro con el algoritmo SHAP (*Shapley Additive exPlanations*).

Resultados. *Gradient Boosting* obtuvo tanto la mejor precisión multiclase como la mayor kappa de Cohen en la clasificación de 5 clases, siendo de 60.71% y de 0.51 respectivamente. Por otro lado, para la clasificación de 3 clases, la mayor precisión multiclase fue de 70.94% y se obtuvo con el clasificador *Random Forest*. La mayor kappa de Cohen se alcanzó con *Gradient Boosting*: 0.70. Posteriormente, el algoritmo SHAP destacó la relevancia de cada parámetro, seleccionando características derivadas del EEG (frecuencia alfa individual, potencia relativa en la banda de frecuencia theta, varianza espectral, y frecuencia mediana, entre otras), sociodemográficas (ejercicio físico y alcoholismo) y datos genéticos (*ApoE*, rs7232 y rs3865444).

Conclusiones. La metodología propuesta podría servir de apoyo en la detección de la EA y el DCL, pues elimina el problema de “caja negra” que sufren muchas de las técnicas de clasificación.

Palabras clave

Enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, integración de datos, datos sociodemográficos, información clínica, electroencefalograma, genética.

Abstract

Background and Objectives. Alzheimer's disease (AD) is a neurological disorder characterized by cognitive, behavioral, and functional deficits. Mild cognitive impairment (MCI) is often considered a prodromal stage of AD. The aim of this study is to perform a multi-class classification of this disorders by integrating heterogeneous information.

Methods. Five minutes of resting-state electroencephalographic (EEG) activity were analyzed from 186 subjects, divided into three groups depending on the disease stage: 43 cognitively healthy controls, 43 individuals with MCI due to AD, and 98 patients with dementia due to AD. The AD group was further divided into three subgroups: 43 with mild AD, 36 with moderate AD, and 19 with severe AD. The EEG recordings were preprocessed, and 145 EEG-derived parameters were calculated. These results, along with genetic and sociodemographic data, were input into various classifiers before and after applying a fast correlation-based filter (FCBF). This analysis was conducted for both 5-class and 3-class classification. Subsequently, the relevance of each parameter was evaluated using the SHAP (Shapley Additive exPlanations) algorithm.

Results. The best multi-class precision and highest Cohen's kappa in the 5-class classification were obtained with Gradient Boosting, achieving 60.71% precision and a kappa of 0.51, respectively. For the 3-class classification, the highest multi-class precision was 70.94%, achieved with the Random Forest classifier, while the highest Cohen's kappa was 0.70, obtained with the Gradient Boosting model. The SHAP algorithm highlighted the relevance of each parameter, selecting EEG-derived features (individual alpha frequency, relative power in the theta band, spectral variance, and median frequency, among others), sociodemographic factors (physical exercise and alcoholism), and genetic data (*ApoE*, rs7232, and rs3865444).

Conclusions. The proposed methodology could support the detection of AD and MCI, as it overcomes the "black box" problem commonly associated with many classification techniques.

Keywords

Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, data integration, sociodemographic data, clinical information, electroencephalogram, genetics.

Índice General

1. Introducción	1
1.1. Introducción a la Neuroingeniería.....	2
1.2. Enfermedad de Alzheimer y DCL	3
1.3. Técnicas de análisis.....	5
1.4. Hipótesis	6
1.5. Objetivos	7
1.6. Descripción del documento.....	8
2. La enfermedad de Alzheimer.....	11
2.1. Introducción	12
2.2. Fisiopatología de la enfermedad	13
2.3. Factores de riesgo	14
2.4. Técnicas de diagnóstico	16
2.4.1. Diagnóstico clínico.....	16
2.4.2. Posibles biomarcadores.....	19
2.5. Tratamiento	21
3. Datos biomédicos.....	23
3.1. Introducción a los datos biomédicos.....	24
3.2. Datos sociodemográficos y clínicos.....	25
3.3. Datos genéticos	26
3.4. Datos extraídos de EEG	29
3.4.1. Fundamentos del registro electroencefalográfico	29
3.4.2. Alteraciones en la actividad electroencefalográfica debida a EA	32
3.5. Protección de datos biomédicos.....	34
4. Integración de datos heterogéneos	35
4.1. Introducción	36
4.2. Técnicas de integración de datos	37
4.2.1. Machine Learning	38
4.2.2. Deep Learning.....	42

4.2.3. Redes de asociación	43
4.3. Técnicas de Inteligencia Artificial Explicables	44
4.3.1. Modelos agnósticos.....	44
4.3.2. Modelos no agnósticos.....	45
5. Materiales y métodos	46
5.1. Introducción	47
5.2. Base de datos empleada	47
5.3. Codificación e imputación de los datos	49
5.4. Preprocesado de datos EEG	52
5.4.1. Filtrado y rechazo de artefactos	53
5.4.2. Método de localización de fuentes: sLoreta.....	54
5.5. Extracción de características de datos EEG.....	55
5.5.1. Nivel de activación local.....	55
5.5.2. Nivel de activación global.....	58
5.6. Modelos de Machine Learning	61
5.7. <i>Shapley Additive exPlanations</i>	63
6. Resultados	65
6.1. Introducción	66
6.2. Rendimiento de los modelos	66
6.3. Interpretación SHAP de los modelos	76
6.4. Descifrando la huella fisiopatológica de la EA.....	81
7. Discusión y limitaciones.....	84
7.1. Introducción	85
7.2. Clasificación	85
7.3. Interpretación de la huella fisiopatológica.....	89
7.4. Limitaciones.....	92
8. Conclusiones y líneas futuras.....	94
8.1. Introducción	95
8.2. Cumplimiento de los objetivos del Trabajo Fin de Grado	95
8.3. Conclusiones	97

8.4. Líneas futuras	98
Glosario de abreviaturas y acrónimos	99
Bibliografía	103

Índice de figuras

- Figura 1.** Esquema ilustrativo dónde se aprecia una contracción extrema del hipocampo y de la corteza cerebral al igual que una dilatación grave de los ventrículos cerebrales (Rodríguez García and Lazcano Botello, 2007).....13
- Figura 2.** Comparativa de técnicas de imagen empleadas en pacientes con EA, DCL y controles. Se compararon imágenes de RM ponderadas en T1, imágenes de RM FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), imágenes de PET e imágenes sintéticas PET generadas a partir de una red generativa multimodal con aprendizaje contrastivo (Jin et al., 2024).....19
- Figura 3.** Esquema ilustrativo de la recogida de distintos tipos de datos biomédicos y su impacto en el sector sanitario (Cremin et al., 2022).....26
- Figura 4.** Integración de datos multiómicos generados a partir de diversas metodologías experimentales (Cremin et al., 2022).....28
- Figura 5.** Ritmos cerebrales observables en un registro de EEG. Adaptación de la imagen de (Azhari et al., 2019).....31
- Figura 6.** La disposición de los electrodos del sistema 10-20 (izquierda) y las correspondientes regiones del cerebro (derecha). Adaptación de (Klem et al., 1999).....32
- Figura 7.** Relación entre la inteligencia artificial, el aprendizaje automático y el aprendizaje profundo. Imagen adaptada de (Li et al., 2021).....37
- Figura 8.** Matriz de confusión promedio de clasificación de 5 clases sin aplicar FCBF. Se obtuvo usando el modelo de ML *XGBoost* y se obtuvo tanto la mejor kappa de Cohen como la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=5$72
- Figura 9.** Matriz de confusión promedio de clasificación de 5 clases después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting* y se obtuvo tanto la mejor kappa de Cohen como la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=5$72

Figura 10. Matriz de confusión promedio de clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Random Forest*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$73

Figura 11. Matriz de confusión promedio de clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$73

Figura 12. Matriz de confusión promedio de clasificación de 3 clases después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Random Forest*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$74

Figura 13. Matriz de confusión promedio de clasificación de 3 clases después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *XGBoost*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$74

Figura 14. Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de los controles contra todos antes de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *XGBoost*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$74

Figura 15. Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de los controles contra todos antes de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$74

Figura 16. Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de los controles contra todos después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Random Forest*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$75

Figura 17. Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de los controles contra todos después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$75

Figura 18. Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de EA contra todos antes de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$75

Figura 19. Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de EA contra todos antes de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador <i>XGBoost</i> . Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un <i>k-fold</i> con $k=10$	75
Figura 20. Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de EA contra todos después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador <i>LDA</i> . Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un <i>k-fold</i> con $k=10$	76
Figura 21. Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de EA contra todos después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador <i>Gradient Boosting</i> . Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un <i>k-fold</i> con $k=10$	76
Figura 22. Resumen de las características seleccionadas con el modelo <i>XGBoost</i> . Con este modelo de ML se obtuvo la mayor precisión multiclase y la mayor kappa de cohen en la clasificación de 5 clases sin aplicar FCBF.....	77
Figura 23. Resumen de las características seleccionadas con el modelo <i>Random Forest</i> . Con este modelo de ML se obtuvo la mayor precisión multiclase en la clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF.....	77
Figura 24. Resumen de las características seleccionadas con el modelo <i>Gradient Boosting</i> . Con este modelo de ML se obtuvo la mayor kappa de cohen en la clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF.....	78
Figura 25. Resumen de las características seleccionadas con el modelo <i>Gradient Boosting</i> . Con este modelo de ML se obtuvo la mayor precisión y kappa de cohen en la clasificación de 5 clases sin aplicar FCBF.....	79
Figura 26. Resumen de las características seleccionadas con el modelo <i>Random Forest</i> . Con este modelo de ML se obtuvo la mayor precisión multiclase en la clasificación de 3 clases aplicando FCBF.....	79
Figura 27. Resumen de las características seleccionadas con el modelo <i>Gradient Boosting</i> . Con este modelo de ML se obtuvo la mayor kappa de cohen (junto a <i>XGBoost</i>) en la clasificación de 3 clases aplicando FCBF.....	80

Figura 28. Resumen de las características seleccionadas con el modelo *XGBoost*. Con este modelo de ML se obtuvo la mayor kappa de cohen (junto a *Gradient Boosting*) en la clasificación de 3 clases aplicando FCBF.....80

Figura 29. Huella fisiopatológica de la enfermedad. Se obtuvo a partir del impacto promedio del valor SHAP en la salida del modelo *XGBoost* aplicado a la clasificación de 5 clases sin usar FCBF.....81

Figura 30. Huella fisiopatológica de la enfermedad. Se obtuvo a partir del impacto promedio del valor SHAP en la salida del modelo *Gradient Boosting* aplicado a la clasificación de 3 clases sin usar FCBF.....82

Figura 31. Huella fisiopatológica de la enfermedad. Se obtuvo a partir del impacto promedio del valor SHAP en la salida del modelo *Gradient Boosting* aplicado a la clasificación de 5 usando FCBF82

Figura 32. Huella fisiopatológica de la enfermedad. Se obtuvo a partir del impacto promedio del valor SHAP en la salida del modelo *XGBoost* aplicado a la clasificación de 3 usando FCBF.....83

Índice de tablas

Tabla 1. Pruebas neuropsicológicas según función evaluada en EA. Readaptación de la tabla de (Lanfranco <i>et al.</i> , 2012).	18
Tabla 2. Sensibilidad y especificidad en biomarcadores de la EA en etapas tempranas. Readaptación de la tabla de (Lanfranco <i>et al.</i> , 2012). Se distinguen entre biomarcadores simples y complejos, según si es compuesto único o involucra un algoritmo entre varios compuestos.....	20
Tabla 3. Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos. H: hombres; M: mujeres; m: media; SD: desviación estándar (<i>standard deviation</i>).	48
Tabla 4. Datos sociodemográficos y clínicos de los tres grupos de EA de la base de datos. H: hombres; M: mujeres; m: media; SD: desviación estándar (<i>standard deviation</i>).....	49
Tabla 5. Clasificación de las variables de la base de datos en función de su escala de medición).	49
Tabla 6. Rendimiento de los modelos de ML en nuestra base de datos sin aplicar FCBF. Para la clasificación de 5 clases se usó un <i>5-fold cross-validation</i> mientras que para la de 3 se empleó un <i>10-fold</i> . Se indica en negrita la mayor precisión multiclase y la mayor kappa de Cohen obtenida en cada clasificación.....	68
Tabla 7. Rendimiento de los modelos de ML en nuestra base de datos después de aplicar FCBF. Para la clasificación de 5 clases se usó un <i>5-fold cross-validation</i> mientras que para la de 3 se empleó un <i>10-fold</i> . Se indica en negrita la mayor precisión multiclase y la mayor kappa de Cohen obtenida en cada clasificación.....	69
Tabla 8. Rendimiento binario de los modelos sin aplicar FCBF. Se empleó un <i>k-fold cross-validation</i> con $k=10$. Se indica en negrita la mayor precisión y kappa de Cohen obtenida en cada clasificación.....	70

Tabla 9. Rendimiento binario de los modelos después de aplicar un FCBF. Se empleó un *k-fold cross-validation* con $k=10$. Se indica en negrita la mayor precisión y kappa de Cohen obtenida en cada clasificación.....71

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción a la Neuroingeniería.....	2
1.2. Enfermedad de Alzheimer y DCL.....	3
1.3. Técnicas de análisis.....	5
1.4. Hipótesis.....	6
1.5. Objetivos	7
1.6. Descripción del documento	8

1.1. Introducción a la Neuroingeniería

El presente Trabajo Fin de Grado (TFG) se engloba dentro del campo de la Ingeniería Biomédica. Esta se define como la disciplina que estudia y busca la aplicación de principios y métodos de la ingeniería para entender, modificar o controlar sistemas biológicos, así como para diseñar y fabricar productos que sirvan para monitorizar funciones fisiológicas y asistir en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes (Bronzino and Peterson, 2015). Dentro de las múltiples ramas de la Ingeniería Biomédica, este trabajo se ha enfocado en el campo de la Neuroingeniería.

El nacimiento de la neurociencia como disciplina científica se remonta varios siglos atrás, con contribuciones significativas de filósofos, médicos y científicos de diversas áreas. Uno de los puntos de partida se encuentra en la antigua Grecia, donde filósofos como Aristóteles especularon sobre la naturaleza del cerebro y su papel en la cognición y el comportamiento. Sin embargo, el origen de la Ingeniería Neural se remonta a finales del siglo XVIII, cuando Luigi Galvani y Alessandro Volta realizaron experimentos pioneros que revelaron la relación entre la electricidad y la actividad neurológica (Miller, 2008). No obstante, en aquel entonces, el campo aún no había adoptado el concepto integral y multidisciplinario que conocemos hoy en día. La Neuroingeniería, como disciplina, puede definirse ampliamente como la aplicación de enfoques neurocientíficos e ingenieriles para entender, reparar, reemplazar, mejorar o explotar las propiedades de los sistemas neurales, así como para diseñar soluciones a problemas asociados con limitaciones y disfunciones neurológicas (Hetling, 2008).

A lo largo de las últimas décadas, este campo multidisciplinario ha experimentado un rápido avance al emplear una amplia variedad de técnicas y herramientas que van desde la neuroimagen avanzada hasta el modelado computacional del cerebro, lo que ha permitido estudiar la estructura y función del sistema nervioso (Im *et al.*, 2013). En particular, la Neuroingeniería ha demostrado ser de gran ayuda para identificar biomarcadores, analizar patrones de actividad cerebral anormales y desarrollar dispositivos de diagnóstico y monitoreo que mejoran nuestra capacidad para detectar, comprender y tratar enfermedades neurodegenerativas.

En este TFG se emplearán técnicas de Neuroingeniería con el fin de comprender la complejidad multifactorial de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer (EA) y del deterioro cognitivo leve (DCL). Este enfoque multidisciplinario busca identificar patrones y relaciones complejas entre las variables, con el objetivo de mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y proporcionar valiosa información para el diagnóstico precoz y el desarrollo de herramientas para la ayuda al diagnóstico.

1.2. Enfermedad de Alzheimer y DCL

La demencia debida a la EA es una patología neurodegenerativa crónica que se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria y que provoca alteraciones cognitivas, funcionales y conductuales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EA es la forma más común de demencia y se considera la principal causa de demencia neurodegenerativa en los países desarrollados. Representa entre el 60% y el 70% de los casos de demencia en todo el mundo y se estima que las cifras se triplicarán para 2050 (*World Health Organization, 2023*). Después de más de un siglo de la primera descripción de la EA, el desencadenante patológico que subyace a la aparición de esta devastadora enfermedad sigue siendo esquivo. No obstante, su fisiopatología se atribuye a agregados extracelulares de placas de amiloide β ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares intracelulares constituidos de proteína τ hiperfosforilada en áreas corticales y límbicas del cerebro humano (Tiwari *et al.*, 2019a). Estos daños fisiológicos causan en el cerebro la pérdida progresiva de la función sináptica, lo que conduce a una degeneración de los neurotransmisores y a la aparición de los primeros signos clínicos.

Por otra parte, los factores de riesgo más destacados asociados con la EA incluyen la edad, los antecedentes familiares, el sexo, factores genéticos e incluso la diabetes (Silva *et al.*, 2019). Además, se ha probado su relación con diversos riesgos modificables tales como el alcoholismo, el tabaquismo y la contaminación, entre otras (Livingston *et al.*, 2020). Cabe destacar que el principal factor de riesgo asociado a la EA es la edad, siendo su prevalencia del 32% en personas mayores de 85 años (Livingston *et al.*, 2020). Por otro lado, la EA afecta a más mujeres que hombres (Wang, 2020). Varios genes asociados con el riesgo de desarrollar la EA han sido identificados mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS); entre ellos se encuentran la apolipoproteína E (*ApoE*), la proteína de ensamblaje de clatrina que se une a fosfatidilinositol (*PICALM*) y la clusterina

(*CLU*). Además, se ha hallado que las mutaciones en la proteína precursora de amiloide (*APP*), en la presenilina-1 (*PSEN1*) y en la presenilina-2 (*PSEN2*) están correlacionadas con el inicio temprano de la enfermedad (Bettens, Sleegers and Van Broeckhoven, 2013). Estos genes influyen en diversos aspectos de la EA, como el metabolismo de lípidos y la función inmunológica (Karch and Goate, 2015). Las alteraciones en genes relacionados con la autofagia, adhesión celular, endocitosis y apoptosis también contribuyen a la progresión de la EA (Maturana-Candelas *et al.*, 2021).

Generalmente, los enfermos con EA experimentan una patología previa a la demencia, denominada DCL. Esta etapa se considera un estado prodrómico de la enfermedad. Actúa como precursor de la EA en el 50% de los casos, y puede ser estable, recuperarse o progresar hacia otro síndrome de demencia (Cummings and Zhong, 2017). Se caracteriza por un deterioro de la memoria mayor al esperado para la edad, pero con preservación de la función cognitiva general y las actividades diarias normales (Petersen, 2001).

Se han explorado una variedad de tratamientos para ralentizar la progresión de la EA. Los inhibidores de la colinesterasa, los agonistas de los receptores, los fármacos antiinflamatorios y los antioxidantes han mostrado potencial para mejorar los síntomas principales y posiblemente ralentizar la progresión de la enfermedad (Hanson and Galvez-Jimenez, 2000). No obstante, los tratamientos utilizados actualmente ofrecen una efectividad limitada en la lucha contra la EA, lo que subraya la importancia de un diagnóstico precoz y efectivo para mejorar la eficacia de los tratamientos mencionados anteriormente. Sin embargo, el diagnóstico clínico de la EA es complejo y requiere la realización de estudios complementarios, lo que hace que esta tarea sea muy laboriosa (Sabbagh *et al.*, 2017). Por ello, más allá de las modalidades tradicionales, como los estudios genéticos o la neurofisiología, el campo de la Neuroingeniería y la Inteligencia Artificial (IA) está emergiendo para la búsqueda de nuevos biomarcadores (Prasad *et al.*, 2023).

1.3. Técnicas de análisis

La información sobre un fenómeno o un sistema de interés puede obtenerse de diferentes tipos de instrumentos, técnicas de medición, configuraciones experimentales y otros tipos de fuentes (Lahat *et al.*, 2015). Debido a las variadas características de los procesos y entornos naturales, es raro que un único método de adquisición proporcione un entendimiento completo de los mismos. Sin embargo, para comprender completamente los complejos procesos biológicos y patológicos, es crucial adoptar una visión integradora que considere la interacción entre diferentes tipos de datos. Aquí es donde entra en juego la fusión de datos. La fusión de datos en Ingeniería Biomédica implica integrar y analizar datos de múltiples fuentes para mejorar la comprensión de los sistemas biológicos y mejorar los resultados clínicos (Tsiliki and Kossida, 2011).

Los datos biomédicos son una fuente rica y diversa de información en el campo de la investigación médica, abarcando desde datos sociodemográficos, fisiológicos, clínicos y genéticos hasta registros de pacientes y datos de vigilancia que son fundamentales para desarrollar nuevas terapias y tratamientos (Kalet, 2014). Estos datos, que reflejan la complejidad y la variabilidad de los sistemas biológicos, pueden ser registrados a través de diversas señales biomédicas. Una señal biomédica se define como la variación de una corriente eléctrica u otra magnitud que se utiliza para transmitir información en un sistema biológico, y se utiliza con fines diagnósticos (Onaral and Cohen, 2006). Los procesos neurocognitivos están acompañados de una serie de eventos biofísicos a nivel neuronal que generan corrientes eléctricas variables en el tiempo (Cohen, 2014). Estas corrientes eléctricas pueden ser capturadas mediante técnicas como la magnetoencefalografía (MEG), la electroencefalografía (EEG) o la resonancia magnética funcional (fMRI). Medir la actividad eléctrica cerebral permite cuantificar estos fenómenos físicos y comprender mejor el comportamiento del cerebro como un sistema complejo.

En el presente TFG, el análisis de la señal biomédica obtenida del EEG va a resultar fundamental. La actividad del EEG consiste en registrar los campos eléctricos generados por el cerebro mediante electrodos posicionados sobre el cuero cabelludo. Estos campos son el resultado del intercambio de señales electroquímicas entre distintas neuronas (Cohen, 2017). Al procesar esta señal, se van a poder extraer una variedad de parámetros que enriquecerán el conjunto de datos biomédicos.

Las motivaciones para integración de datos en el ámbito médico son diversas, incluyendo la mejora en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, y la extracción de información útil para la investigación médica (Adali *et al.*, 2013). A pesar del progreso realizado en este campo, aún queda mucho por explorar en términos de cómo aprovechar plenamente la diversidad de múltiples conjuntos de datos.

Se han explorado una variedad de técnicas de fusión de datos en el campo de la Ingeniería Biomédica (Lee *et al.*, 2013). Entre ellas, destacan las redes de asociación, que permiten establecer relaciones entre las variables a estudiar y observar la estructura que estas forman (Borsboom, 2017). Por otro lado, se han utilizado ampliamente algoritmos de aprendizaje automático (ML, *Machine Learning*), que son capaces de aprender patrones complejos a partir de los datos (Duarte and Ståhl, 2019). Asimismo, los algoritmos de *Deep Learning*, como las redes neuronales convolucionales, han demostrado ser efectivos para el análisis de imágenes médicas y la extracción de características relevantes (Ding *et al.*, 2019). Estas técnicas de IA han sido aplicadas con éxito para mejorar el diagnóstico, la predicción, la estadificación y el tratamiento de enfermedades.

1.4. Hipótesis

La premisa fundamental de este TFG es que la EA es una enfermedad muy compleja. Para lograr un diagnóstico temprano y preciso, acorde con esta complejidad, se requiere la integración de diversas fuentes de información de manera holística. Esto incluye datos sociodemográficos, información clínica, datos electrofisiológicos y datos genéticos. Por tanto, la hipótesis de partida de este TFG es que **la fusión e integración de datos biomédicos heterogéneos mediante técnicas de IA explicable permitiría generar la huella fisiopatológica de la EA e identificar las alteraciones asociadas a la EA y al DCL.**

1.5. Objetivos

El objetivo principal de este TFG es **estudiar la relación que existe entre los diferentes factores que intervienen en el desarrollo del DCL y de la EA (sociodemográficos, clínicos, fisiológicos y genéticos) a través de enfoques que sean capaces de proporcionar una interpretación a los parámetros del modelo.** Para abordar este problema, se ha seguido un enfoque de ML, que incluye el algoritmo *SHapley Additive eXplanations* (SHAP) para mejorar la explicabilidad del modelo. Se espera identificar la huella fisiopatológica de la EA y el DCL, pudiéndose aplicar este nuevo conocimiento para la ayuda al diagnóstico.

Para la consecución del propósito general del TFG, se deberán cumplir los siguientes objetivos específicos:

- i. Buscar información detallada sobre el DCL y la EA, abordando aspectos como su fisiopatología, diagnóstico, tratamiento u otros factores relevantes.
- ii. Realizar una búsqueda bibliográfica para revisar técnicas de fusión de datos heterogéneos aplicables al análisis biomédico, enfocándose en su utilidad para integrar información relevante sobre el DCL y la EA.
- iii. Procesar y codificar los datos empleados, así como la extracción de parámetros electrofisiológicos de diversa índole.
- iv. Obtener un método que permita integrar información biomédica heterogénea y que permita una caracterización precisa de las etapas de la enfermedad.
- v. Facilitar la interpretación del modelo generado para desentrañar la huella fisiopatológica de la enfermedad mediante técnicas de IA explicable.
- vi. Comparar e interpretar las huellas fisiopatológicas de los diferentes grupos de sujetos.
- vii. Analizar los resultados obtenidos para extraer conclusiones e identificar tanto las limitaciones del estudio como posibles líneas futuras.

1.6. Descripción del documento

Finalmente, en lo que se refiere a la organización de esta memoria, ésta se va a estructurar en ocho capítulos. El presente capítulo es el primero de ellos y consta de una breve introducción al TFG. El contenido del resto de los capítulos se detalla a continuación:

- Capítulo 2: “DCL y demencia debida a la enfermedad de Alzheimer”.

El segundo capítulo comienza ofreciendo una elucidación sobre la actual relevancia de la EA, seguido por una descripción de la fisiopatología de la enfermedad y su sintomatología. A continuación, se abordan aspectos como los factores de riesgo implicados, las técnicas de diagnóstico y finalmente se exploran las opciones de tratamiento disponibles.

- Capítulo 3: “Datos biomédicos”.

En este capítulo, se abordarán los distintos datos biomédicos que son esenciales para la investigación y la predicción de enfermedades. Se discutirá sobre datos sociodemográficos, clínicos y genéticos, así como los procedimientos para su obtención. El capítulo concluye haciendo especial hincapié en la extracción de parámetros a partir de la señal de EEG.

- Capítulo 4: “Fusión de datos heterogéneos”.

En este capítulo se realizará un repaso de las técnicas y metodologías para la fusión de datos heterogéneos en el ámbito biomédico. Se explorarán los desafíos inherentes a la integración de datos provenientes de diferentes fuentes, como datos sociodemográficos, clínicos y genéticos, con el objetivo de generar un conjunto de datos unificado y coherente para su posterior análisis. Asimismo, se destacará la importancia de dicha función en la generación de conocimiento y la toma de decisiones clínicas.

- Capítulo 5: “Materiales y métodos”

Este capítulo se inicia presentando la base de datos que se construyó para el estudio. Posteriormente, se explican las técnicas de procesamiento de señal que se llevan a cabo y la correspondiente extracción de características. Por otro lado, se presentarán los modelos de ML empleados y se explicará el proceso de optimización de los hiperparámetros. Por

último, se comentará la implementación que se introdujo para dar interpretabilidad al rendimiento de los modelos.

- Capítulo 6: “Resultados”.

En este capítulo se expondrán los resultados obtenidos. Por un lado, se presentarán los rendimientos de los modelos de ML para cada tipo de clasificación multiclase. Asimismo, se representará la huella fisiopatológica del mejor clasificador. Además, se llevará a cabo un análisis estadístico para evaluar y comparar el rendimiento de los modelos.

- Capítulo 7: “Discusión y limitaciones”.

En base a los resultados obtenidos en el capítulo anterior, en este capítulo se explicarán los principales hallazgos, incluyendo hipótesis respaldadas por artículos y diversos trabajos cuyos resultados apoyen los obtenidos en este TFG.

- Capítulo 8: “Conclusiones y líneas futuras”.

En este capítulo final se extraen las conclusiones derivadas de este TFG. Además, se hará un balance de los objetivos alcanzados y se delinearán las líneas futuras de investigación que surgen a partir del desarrollo del presente TFG.

Capítulo 2

La enfermedad de Alzheimer

2.1. Introducción.....	12
2.2. Fisiopatología de la enfermedad.....	13
2.3. Factores de riesgo	14
2.4. Técnicas de diagnóstico.....	16
2.4.1. Diagnóstico clínico.....	16
2.4.2. Posibles biomarcadores.....	19
2.5. Tratamiento.....	21

2.1 Introducción

La demencia asociada a la EA es un trastorno neurodegenerativo que afecta al sistema nervioso central, ocasionando deficiencias tanto fisiológicas como conductuales (Alzheimer's Association, 2021). En el siglo XIX, investigadores como Hermann von Helmholtz o Ramón y Cajal fueron claves para entender la fisiología y función del sistema nervioso. Este avance sentó las bases para el estudio de la EA, descrita por primera vez por Aloisius Alzheimer en 1907 (Ferrari and Sorbi, 2021). Hoy en día, la EA es el tipo de demencia más común en el mundo occidental. En 2023, alrededor de 50 millones de personas sufrían demencia, y se prevé que este número se incremente hasta 152 millones en 2050 (Livingston *et al.*, 2020). La prevalencia de la EA depende de la edad, estando en torno al 1% en personas de 60 años, y sufriendo un crecimiento exponencial hasta llegar al 30% en personas mayores de 85 años (Cummings and Zhong, 2017).

La EA está asociada con el deterioro cognitivo, la pérdida gradual de neuronas y la acumulación de lesiones cerebrales, como placas seniles de proteína β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares de proteína tau fosforilada (Cummings and Zhong, 2017). Es un trastorno neurodegenerativo con múltiples factores de riesgo, como la edad avanzada, el género femenino, así como factores genéticos como el gen *APOE* $\epsilon 4$ (Janoutová *et al.*, 2022). Se cree que la EA comienza décadas antes de que aparezcan los primeros síntomas, con cambios cerebrales sutiles que no son detectables inicialmente por el paciente. Con el tiempo, los síntomas como apraxia, afasia y agnosia comienzan a manifestarse, aunque la progresión varía entre individuos. Estos problemas tienden a empeorar con el tiempo, afectando gravemente la capacidad del paciente para realizar tareas cotidianas (Scheltens *et al.*, 2016).

El diagnóstico de la EA implica una evaluación exhaustiva que incluye la historia clínica, exámenes neurológicos y pruebas de imagen médica, así como el análisis de biomarcadores. Aunque un diagnóstico definitivo requiere una biopsia *postmortem* (Scheltens *et al.*, 2016), se han desarrollado nuevos biomarcadores y metodologías que permiten un diagnóstico más preciso en vida. En cuanto al tratamiento, se han desarrollado diversas estrategias farmacológicas y no farmacológicas para abordar los síntomas y ralentizar el avance de la enfermedad.

2.2 Fisiopatología de la enfermedad

Se entiende por demencia la pérdida progresiva de las funciones cognitivas, debido a lesiones o desórdenes cerebrales (Guttman, 1999); dentro de esta definición se engloba la EA. Se trata de una enfermedad degenerativa de causa desconocida, caracterizada por la pérdida de memoria de instauración gradual y continua, con afectación global del resto de las funciones superiores, que conlleva un deterioro progresivo en la actividad laboral y social (Scheltens *et al.*, 2016). Una forma precoz y poco común de la EA, que afecta a menos del 5% de los casos, se manifiesta en personas de entre 30 y 60 años, y en ocasiones se relaciona con alteraciones genéticas (Tellechea *et al.*, 2018).

El hipocampo es una estructura cerebral situada profundamente en la sustancia gris cortical del lóbulo temporal, es una parte crucial del sistema límbico, responsable principalmente de funciones clave como la memoria, las emociones, el aprendizaje y la navegación espacial. Como se aprecia en la Figura 1, en la EA, el hipocampo es una de las primeras regiones cerebrales en sufrir daño.

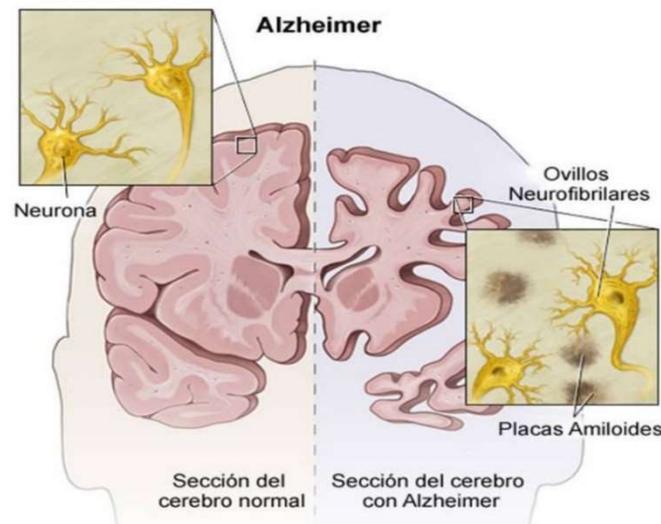


Figura 1: Esquema ilustrativo dónde se aprecia una contracción extrema del hipocampo y de la corteza cerebral al igual que una dilatación grave de los ventrículos cerebrales (Rodríguez García and Lazcano Botello, 2007)

Por razones aún desconocidas, esta enfermedad conlleva la acumulación de proteínas anormales en todo el cerebro, particularmente en el hipocampo y en áreas parieto-temporales de la corteza cerebral, lo que resulta en un mal funcionamiento de las neuronas (Tiwari *et al.*, 2019). Estos depósitos de proteínas anormales forman:

- Placas extracelulares de una proteína denominada A β .
- Ovillos neurofibrilares (estructuras emparejadas helicoidales en forma haces de filamentos situados en el citoplasma de las neuronas) de una proteína denominada tau, anormalmente fosforilada, que impide el transporte intercelular pudiendo desencadenar en muerte neuronal.

La severidad de la EA se ha relacionado estrechamente con la disposición de estas proteínas anormales, por lo que son considerados como dos biomarcadores efectivos de su progresión (Scheltens *et al.*, 2016; Livingston *et al.*, 2020)

2.3 Factores de riesgo

La aparición de la EA suele estar influenciada por una variedad de factores de riesgo que pueden interactuar de manera compleja y contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad (Almeida *et al.*, 2020):

- 1. Factores sociodemográficos.** La edad destaca como el predictor más relevante con la mayoría de los casos diagnosticados en personas mayores de 65 años (World Health Organization, 2023). Además, según la OMS, la incidencia de la enfermedad se duplica aproximadamente cada cinco años después de dicha edad. Además, también se han observado diferencias de género, teniendo las mujeres un mayor riesgo de desarrollar EA en comparación con los hombres. Aunque las razones exactas de esta diferencia aún no están claras, factores hormonales y genéticos podría desempeñar un papel relevante (Riedel *et al.*, 2016). Por otro lado, ciertas condiciones médicas como la diabetes, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la hipertensión se han relacionado con un mayor riesgo de EA. La diabetes, por ejemplo, puede conducir a una señalización de insulina deteriorada en el cerebro, contribuyendo a la acumulación de placas de A β y ovillos de tau, características distintivas de la EA (Janoutová *et al.*, 2022). De manera similar, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares pueden

comprometer la salud vascular, lo que lleva a un flujo sanguíneo reducido al cerebro y aumenta el riesgo de deterioro cognitivo. Por último, existen otros factores modificables que también pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad, como el consumo de tabaco y alcohol, así como la exposición a altos niveles de contaminación ambiental o a diversas sustancias como pesticidas o metales tóxicos, entre otros (Livingston *et al.*, 2020).

2. Factores hereditarios y genéticos. Los Estudios de Asociación del Genoma Completo (GWAS) constituyen una herramienta invaluable en la investigación genética, permitiendo identificar variantes genéticas asociadas con diversas condiciones, incluida la EA. Uno de los genes más influyentes en la predisposición a la EA es *ApoE*, ubicado en el cromosoma 19. Este gen codifica la proteína *ApoE*, que juega un papel crucial en el transporte de colesterol entre células y en la redistribución del colesterol intracelular (Karch and Goate, 2015). La función de *ApoE* es especialmente crítica en el sistema nervioso, donde contribuye a mantener la integridad de las membranas neuronales y la mielina tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (Riedel *et al.*, 2016). *ApoE* tiene tres alelos conocidos: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$. De estos, el alelo $\epsilon 4$ se asocia con un aumento en los niveles de colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que predispone a los individuos portadores a enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, especialmente en poblaciones de ascendencia europea (Martens *et al.*, 2022).

Además de *ApoE*, otros genes también parecen influir en el desarrollo de la EA, aunque su impacto no sea tan conocido. Por ejemplo, el gen *PICALM*, ubicado en el cromosoma 11, desempeña un papel en la regulación de la clatrina y la proteína adaptadora compleja 2 (*AP2*) en las células neuronales. Se ha sugerido que *PICALM* podría estar implicado en la generación y limpieza de la proteína $A\beta$, lo que podría tener un impacto relevante en la formación de placas seniles, característica distintiva de la EA (Karch and Goate, 2015).

Otro gen relevante es *CLU*, ubicado en el cromosoma 8, que codifica una apolipoproteína homónima. Las funciones principales de la clusterina incluyen la apoptosis o muerte celular programada, el transporte de lípidos, la protección de la membrana celular y las interacciones célula a célula (Lee *et al.*, 2023). Se ha

observado que niveles elevados de clusterina plasmática están asociados con la atrofia cerebral y la progresión de la EA, y esta proteína se puede detectar en las placas seniles de A β , sugiriendo un posible papel en la patogénesis de la enfermedad (Karch and Goate, 2015).

Además de los genes previamente mencionados, se han identificado diversos loci adicionales que podrían estar relacionados con la EA. Destacan los genes *BIMI*, *IMPP5D*, *NME8*, *SORL1* o *ABCA7* entre otros (Lee *et al.*, 2023; Karch and Goate, 2015; Liu *et al.*, 2016; Bettens *et al.*, 2013)

- 3. Otros factores.** Se demostrado un posible vínculo entre la EA y los traumatismos craneoencefálicos, pudiendo estos conducir a la acumulación del péptido A β (Jellinger, 2004). Asimismo, otros factores de riesgo de la EA incluyen la hipercolesterolemia, la arteriosclerosis y un bajo nivel educativo (Mayeux, 2003). Se ha demostrado que cuanto mayor sea el nivel formativo del individuo más se reduce la probabilidad de desarrollar EA, ya que se compensarían los cambios asociados con la enfermedad.

2.4 Técnicas de diagnóstico

El diagnóstico diferencial de la demencia implica una evaluación exhaustiva que incluye historia clínica, exámenes mentales y neurológicos, así como estudios de imagen médica y biomarcadores específicos. Es esencial distinguir entre el diagnóstico clínico, basado en síntomas, y los biomarcadores, que ofrecen medidas objetivas.

2.4.1 Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la EA se fundamenta principalmente en la evaluación de síntomas relacionados con la cognición, el comportamiento y las interacciones sociales. Esto se logra mediante la anamnesis del paciente y entrevistas a familiares, así como la exploración física del paciente. Además, se lleva a cabo una evaluación neuropsicológica mediante pruebas diseñadas para valorar la memoria y otras funciones intelectuales.

En primera instancia, se debe sospechar una demencia ante (World Health Organization, 2023):

- Dificultad para aprender y retener información nueva.
- Pérdida de la destreza manual en labores complejas.
- Dificultad en el razonamiento y resolución de problemas.
- Dificultad para orientarse en lugares familiares.
- Olvido de nombres de familiares o gente conocida.
- Alteraciones del comportamiento normal, entre otras.

Resulta interesante destacar que el indicador más efectivo para predecir la demencia es cuando un familiar o cuidador expresa preocupación por la pérdida de memoria del individuo. En tales situaciones, la probabilidad de demencia supera el 50%. Cuando hay sospechas de demencia, es necesario realizar pruebas neuropsicológicas validadas al paciente (Villarejo and Puertas-Martín, 2011). Las pruebas breves de cribado evalúan diferentes aspectos cognitivos de manera rápida y simple. Un índice del estado cognitivo se deriva de puntos de corte específicos, lo que ayuda a determinar la presencia o ausencia de patología. En particular, destacan dos tests de diagnóstico rápido (Sagiadinou and Plerou, 2020):

- **Mini Mental Test:** tarda en realizarse entre 5 y 10 minutos. Permite establecer la necesidad de profundizar o no en el estudio. Puntuaciones de más de 26 sobre 30 prácticamente descartan automáticamente la sospecha de demencia en ese momento.
- **Prueba autoaplicada TYM test:** es una de las pruebas breves de cribado con mayor sensibilidad para la detección de la EA en la actualidad.

A mayores, podemos encontrar algunos tests más complejos para la evaluación funcional de la EA, tal y como se muestra en la Tabla 1:

Funciones cognitivas	Pruebas neuropsicológicas
Funciones ejecutivas y atención-concentración	Test de <i>Stroop</i> Test de Londres <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> <i>Trail Making Test</i>
Memoria episódica verbal	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> <i>Wechsler Memory Scale II (WMS)</i> <i>California Verbal Learning Test II</i>
Memoria episódica visual	Figura Compleja de <i>Rey-Osterrietch</i> <i>Benton Visual Retention Test</i>
Memoria de trabajo	Subtest de Dígitos (WAIS)
Lenguaje	<i>Boston Naming Test</i> <i>Token Test</i> Test de Fluencia Verbal
Habilidades visuoespaciales	Test de Bender BIP Subtest de Cubos (WAIS) Subtest de Rompecabezas (WAIS)
Razonamiento lógico y abstracción	Subtest de Compresión (WAIS) Subtest de Semejanzas (WAIS)

Tabla 1: Pruebas neuropsicológicas según función evaluada en EA. Readaptación de la tabla de (Lanfranco *et al.*, 2012).

Si bien el diagnóstico es clínico, la EA suele acompañarse de una atrofia cerebral mayor de la esperada por el envejecimiento normal que es visible en los estudios de imagen. El uso de técnicas de neuroimagen, como la tomografía computarizada (CT) sin contraste, el escáner por resonancia magnética (MRI) o la tomografía por emisión de positrones (PET) complementan dicho diagnóstico. Además, la integración de distintas técnicas de imagen permite a los médicos obtener una imagen más completa de la enfermedad, lo que facilita la precisión del diagnóstico (Xiao *et al.*, 2017). En la Figura 2, se observa la combinación de distintas técnicas para la visualización del desarrollo de la EA.

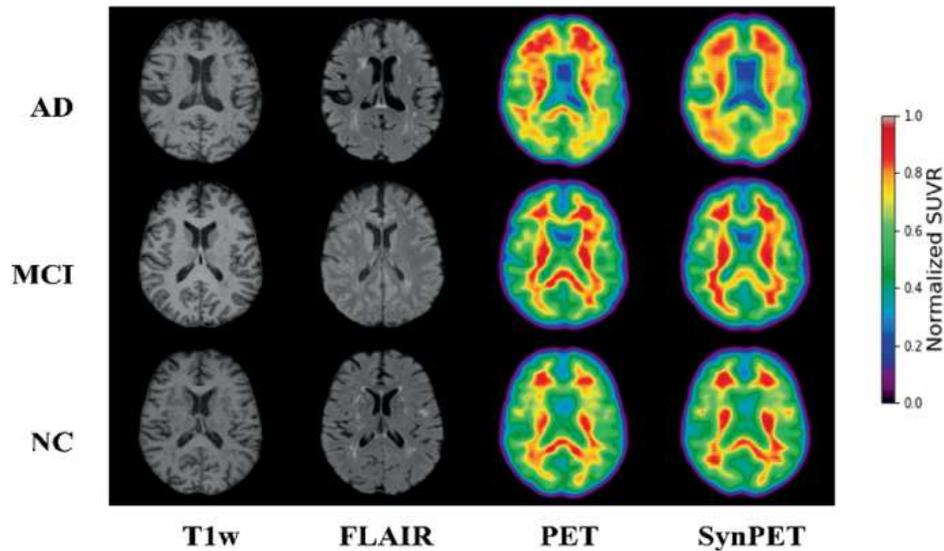


Figura 2: Comparativa de técnicas de imagen empleadas en pacientes con EA, DCL y controles. Se compararon imágenes de RM ponderadas en T1, imágenes de RM FLAIR (*Fluid-Attenuated Inversion Recovery*), imágenes de PET e imágenes sintéticas PET generadas a partir de una red generativa multimodal con aprendizaje contrastivo (Jin *et al.*, 2024)

Cabe añadir que se ha estado investigando el EEG como posible herramienta complementaria para el diagnóstico. Estas técnicas se han empleado en diversos estudios, mostrando un gran potencial para revelar la progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo (Jeong, 2004).

2.4.2 Posibles biomarcadores

Un biomarcador para la EA debe ser una característica biológica medible de la actividad normal o patológica del cerebro, que pueda emplearse para diagnosticar el riesgo, gravedad o progresión de la enfermedad, además de ser útil para monitorizar la respuesta a medidas terapéuticas (Califf, 2018). En la Tabla 2, se exponen distintos tipos de biomarcadores que se investigan en la actualidad.

		Sensibilidad	Especificidad
Biomarcadores simples	• Presencia de APOE $\epsilon 4$	65%	68%
	• Atrofia neuronal mediante VBM	94%	89%
	• Concentración de A β 1-42 en LCR (Péptido β amiloide 1-42)	100%	94%
	• Concentración de Tau Total en LCR	84%	94%
	• Concentración de Tau fosforilada en LCR	88%	97%
	• Proporción entre Tau fosforilada y A β 42	88%	89%
	• Conectividad funcional en DMN con índice GOF mediante fMRI	85%	77%
Biomarcadores Complejos	• Niveles bajos de A β 1-42, niveles altos de proteína tau total y tau fosforilada 181P en LCR	94%	-
	• Concentración de proteínas en suero asociadas a inflamación, remodelación citoesquelética y señalización celular, además de factores de crecimiento, hormonas, etc., en combinación con factores edad, sexo, años de educación y genotipo <i>ApoE</i> .	94%	84%
	• Combinación en LCR de A β 1-42 y tau total	88%	89%

Tabla 2: Sensibilidad y especificidad en biomarcadores de la EA en etapas tempranas. Readaptación de la tabla de (Lanfranco *et al.*, 2012). Se distinguen entre biomarcadores simples y complejos, según si es compuesto único o involucra un algoritmo entre varios compuestos.

Asimismo, se ha demostrado que la cuantificación de los niveles del polipéptido de cadena ligera de los neurofilamentos (NfL) posibilitaría la detección de EA hereditario hasta 16 años antes de la aparición de los síntomas (Chitty *et al.*, 2022). Aunque no todos

los casos de enfermos de EA son causados por mutaciones genéticas, sí existe un porcentaje de pacientes con EA hereditario. Por ello, los niveles de NfL en sangre podrían ser utilizados para el diagnóstico temprano de la neurodegeneración en los pacientes con EA hereditaria. Los resultados del estudio plantean que podría ser posible detectar y monitorizar la EA de forma temprana a partir de análisis de suero (Giacomucci *et al.*, 2022).

2.5 Tratamiento

La EA plantea un reto para los profesionales médicos, que buscan retrasar su avance con tratamientos farmacológicos dirigidos a mecanismos específicos de la enfermedad. Aunque estos medicamentos pueden mejorar la función cognitiva y la calidad de vida, su eficacia a largo plazo es limitada (Alzheimer's Association, 2021).

Los principales tratamientos para la enfermedad de Alzheimer incluyen los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI). La acetilcolinesterasa es una enzima que descompone el neurotransmisor acetilcolina en sinapsis colinérgicas (Cummings and Zhong, 2017). La prevención de la descomposición de la acetilcolina aumenta la neurotransmisión colinérgica, lo que al mismo tiempo retrasa el desarrollo de la EA. En los países de la Unión Europea, los inhibidores de la acetilcolinesterasa disponibles para la terapia de la EA son donepezilo, rivastigmina y galantamina (Twarowski and Herbet, 2023). Por otro lado, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs) también han demostrado ser beneficiosos al reducir la actividad inflamatoria y modular la formación de placas de A β (Ashford, 2019). Otras terapias prometedoras incluyen el uso de Pinitol, un compuesto que reduce la deposición de A β , previniendo la formación de placas y el desarrollo de EA (Twarowski and Herbet, 2023). Sin embargo, determinar en qué medida la toma de este compuesto es segura para los pacientes requiere muchos ensayos clínicos. Actualmente, se está trabajando para introducir una inmunoterapia para la EA (Jucker and Walker, 2023). La inmunoterapia de la EA se basa en la administración de una vacuna que contiene fragmentos de A β , que se conjugan con un adyuvante. En este caso, la respuesta inmune se basa en la producción de anticuerpos específicos anti-A β , cuya presencia evita la acumulación y formación de A β . Actualmente, la inmunoterapia de la EA ha sido aprobada para ensayos clínicos de fase I/II (Twarowski and Herbet, 2023).

También se realizaron ensayos clínicos sobre la terapia de la EA, con el uso de antihistamínicos, más específicamente, latrepirdina. Actúa sobre la estructura y función de las mitocondrias y protege contra la apoptosis neuronal causada por la acumulación de A β , y reduce la concentración de A β intracelular (Chau *et al.*, 2015). Los efectos neuroprotectores de la latrepirdina se están investigando actualmente *in vitro* e *in vivo* (Chau *et al.*, 2015). En los últimos años, las posibilidades terapéuticas en el campo de los trasplantes clínicos han ganado cada vez más interés. El tratamiento de la EA se basa en transfusiones de plasma intercambiables para liberarlo de A β circulante. Este método fue especialmente útil para pacientes cuyos síntomas comenzaron a empeorar con el tiempo, ya que ralentizaba significativamente la progresión de la enfermedad (Twarowski and Herbet, 2023). También ha habido intentos de tratar la EA con insulina. La administración intranasal de insulina aumenta su concentración en el sistema nervioso central (SNC), lo que contribuye a la mejora de las funciones cognitivas y la memoria (Twarowski and Herbet, 2023). Además, tratamientos recientes como lecanemab y donanemab han mostrado resultados prometedores al reducir los niveles de placas de amiloide en el cerebro (Rashad *et al.*, 2022).

Por último, cabe mencionar las terapias no farmacológicas. El núcleo esencial de estas terapias radica en la prevención, mediante la realización de una variedad de ejercicios diseñados para mejorar las capacidades cognitivas, incluida la memoria, así como la realización de actividades cotidianas (Alzheimer's Association, 2021). Estos ejercicios son aplicables tanto a pacientes con EA como a individuos cognitivamente sanos. Un ejemplo sería la terapia de reminiscencia, donde los pacientes comparten recuerdos y experiencias pasadas, ya sea de forma individual o en grupo. En esta terapia se fomenta la conversación sobre eventos significativos de la vida del paciente, lo que puede ayudar a fortalecer la conexión con su historia personal y proporcionar un sentido de identidad y pertenencia (Beata *et al.*, 2023). Esta práctica se ha demostrado beneficiosa para mejorar el bienestar emocional, desacelerar la progresión de la EA y aumentar la calidad de vida de las personas con EA (Beata *et al.*, 2023).

A pesar de todos estos avances prometedores, es importante destacar que ninguno de estos tratamientos ofrece una cura definitiva para la EA (Alzheimer's Association, 2021). Trágicamente, esto a menudo conduce a que el paciente termine postrado en una cama, siendo la atención integral y el apoyo emocional pilares fundamentales para aquellos afectados por la EA y sus familiares.

Capítulo 3

Datos biomédicos

3.1.	Introducción a los datos biomédicos.....	24
3.2.	Datos sociodemográficos y clínicos	25
3.3.	Datos genéticos	26
3.4.	Datos extraídos de EEG.....	29
3.4.1.	Fundamentos del registro electroencefalográfico	29
3.4.2.	Alteraciones en la actividad electroencefalográfica debida a EA.....	32
3.5.	Protección de datos biomédicos.....	34

3.1. Introducción a los datos biomédicos

Un dato, en su forma más básica, representa una unidad de información que puede ser observada, medida o registrada. Esencialmente, constituye la manifestación concreta de un hecho, concepto o instrucción, presentado de manera estructurada o definida (Shaik *et al.*, 2019). Por otro lado, la información es la organización e interpretación de datos estructurados. Los datos y la información siempre se encuentran estrechamente ligados entre sí (Weaving, 1991). Por ello, el análisis combinado de datos e información proporciona una comprensión más profunda para entender lo que está ocurriendo en una situación o fenómeno particular (Shaik *et al.*, 2019).

En el ámbito de la ciencia biomédica, los datos adquieren una relevancia aún mayor. Los datos biomédicos abarcan una amplia gama de información, que incluye datos genéticos, sociodemográficos, proteómicos y clínicos, entre otros (Shortliffe and Chiang, 2021). Son la piedra angular de la investigación y la práctica médica, ya que proporcionan una visión detallada de la salud, la enfermedad y los factores que influyen en ellas (Smith *et al.*, 2021). Desde resultados de pruebas médicas hasta imágenes cerebrales y marcadores genéticos, los datos biomédicos son esenciales para comprender y abordar enfermedades como la EA.

Dichos datos son recopilados en grandes bases de datos que resultan fundamentales para impulsar la inteligencia artificial (IA) en medicina. Su importancia radica en su capacidad para almacenar grandes volúmenes de datos de manera estructurada y accesible, lo que permite a los algoritmos de IA analizar y encontrar patrones subyacentes, mejorando así el diagnóstico y los tratamientos médicos (Lanzagorta-Ortegal *et al.*, 2023). Esta capacidad de desentrañar relaciones ocultas es lo que conocemos como minería de datos. Esta técnica resulta esencial en el campo biomédico para poder identificar relaciones entre variables clínicas y para desarrollar modelos predictivos que ayuden a los médicos en la toma de decisiones (Valía *et al.*, 2017).

Por otro lado, el auge del Internet de las Cosas (IoT) y el *Big Data* ha transformado radicalmente la industria de la salud. La interconexión de dispositivos inteligentes y la recopilación masiva de datos de pacientes, junto con análisis avanzados, han generado importantes avances en la atención médica (Irshad *et al.*, 2023). La Figura 3, muestra cómo una variedad de fuentes de datos (incluyendo registros clínicos, datos de estilo de

vida del paciente, registros de salud electrónicos, análisis de imágenes, perfiles moleculares y diagnósticos, estudios de población e información de ensayos clínicos) han contribuido a avances significativos y cambios disruptivos en la industria de la salud (Cremin *et al.*, 2022). Sin embargo, garantizar la calidad de los datos y proteger la privacidad del paciente constituyen los principales desafíos actuales en la gestión de estas bases, en lo que respecta a la ética y la integridad de la información (Pika *et al.*, 2020).

3.2. Datos sociodemográficos y clínicos

En el contexto de los datos biomédicos, cabe hacer una distinción entre los datos sociodemográficos y los datos clínicos. En cuanto a los primeros, se refieren a características de la población estudiada que no están directamente vinculadas con aspectos médicos específicos, como, por ejemplo (Chandran *et al.*, 2021):

- Edad.
- Sexo.
- Raza y etnicidad.
- Nivel educativo.
- Ocupación del individuo.
- Posición socioeconómica.
- Etc.

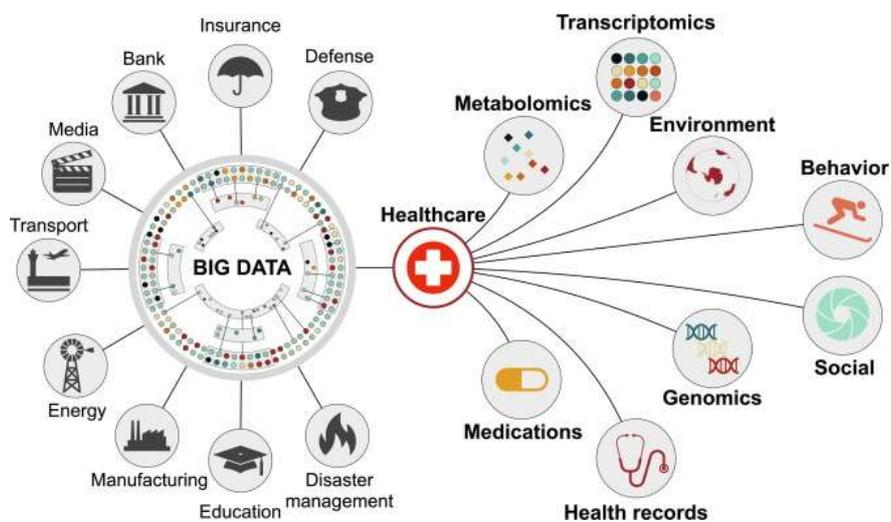


Figura 3: Esquema ilustrativo de la recogida de distintos tipos de datos biomédicos y su impacto en el sector sanitario (Cremin *et al.*, 2022).

Los datos sociodemográficos se suelen recolectar mediante el uso de cuestionarios y entrevistas o bien haciendo uso de registros médicos, historias clínicas o archivos administrativos (Shortliffe and Chiang, 2021). La recolección de estos datos no solo proporciona información sobre el contexto socioeconómico y cultural de la población bajo estudio, sino que además ayuda a identificar posibles factores de riesgo y determinantes sociales que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, según el Instituto Nacional del Cáncer, los datos clínicos son una colección de información relacionada con el diagnóstico del paciente, tratamientos previos, datos demográficos, pruebas de laboratorio y relaciones familiares. En definitiva, se centran en la información que está directamente relacionada con la salud de un individuo (Shortliffe and Chiang, 2021). Cabe decir que, en los últimos años, el auge en el uso de dispositivos portátiles ha facilitado la recolecta de datos clínicos (Momers *et al.*, 2016). Estos dispositivos permiten recopilar datos fisiológicos en tiempo real, como la frecuencia cardíaca, la actividad física y los patrones de sueño. Esta integración de la tecnología en la recolección de datos médicos ha abierto nuevas oportunidades para la monitorización continua y personalizada de la salud del paciente (Momers *et al.*, 2016).

3.3. Datos genéticos

La integración de datos genéticos para el diagnóstico es un área compleja pero prometedora para la investigación biomédica. A finales del siglo pasado, a pesar de que se conocía el origen genético de muchas enfermedades y fenotipos, la identificación de los alelos génicos causantes resultaba limitada y complicada. Esto cambió sustancialmente con la introducción de los GWAS, impulsados principalmente por el desarrollo de nuevas tecnologías de análisis de ADN aplicables a la generación de datos a gran escala y de alto rendimiento (Uitterlinden, 2016). Estos estudios permitieron comprender la bases genéticas de enfermedades complejas (Visscher *et al.*, 2012). Conforme se reunía una mayor cantidad de evidencia genética, se identificaron numerosas variantes genéticas vinculadas a enfermedades como la diabetes tipo 2, la EA y la esquizofrenia, entre otras (Uitterlinden, 2016). Por ello, los GWAS han allanado el camino de la medicina personalizada, al permitir la identificación de marcadores genéticos que pueden utilizarse para predecir el riesgo de enfermedades en función de la susceptibilidad genética de cada paciente (Uitterlinden, 2016).

Por otro lado, existe una gran diversidad de tipos de datos genéticos que pueden ser recogidos y analizados juntos (lo que se denominaría multiómica) o separados, como se observa en la Figura 4. En el ámbito médico, destacan:

1. **Genómica.** Se centra en el estudio del genoma completo de un individuo, lo que incluye la secuencia de ADN y la organización de los genes. Generalmente incluye secuenciación de ADN de alto rendimiento, ensamblaje de secuencias y anotación del genoma (Chen *et al.*, 2023). GWAS es un claro ejemplo de la aplicación de la genómica que permite analizar las variaciones de secuencia existente en todo el genoma humano, es decir, los polimorfismos de nucleótido único (SNP) (Chen *et al.*, 2023; Cremin *et al.*, 2022). Si se analizasen dos genomas humanos seleccionados al azar, el 99.9% de la secuencia de ADN sería idéntica. El 0.1% restante de ADN contendría variaciones de secuencia (Shastry, 2002). El origen principal de estas variaciones es lo que se conoce como SNP. Los SNPs son altamente abundantes, estables y se distribuyen por todo el genoma (Tang *et al.*, 2022). Estas variaciones están asociadas con la diversidad en la población, la individualidad, la susceptibilidad a enfermedades y la respuesta individual a los medicamentos (Shastry, 2002). Recientemente, se ha sugerido que los SNPs pueden ser utilizados para pruebas de homogeneidad y estudios farmacogenéticos, y para identificar y mapear enfermedades complejas y comunes como la diabetes o la EA (Emahazion, 2001).

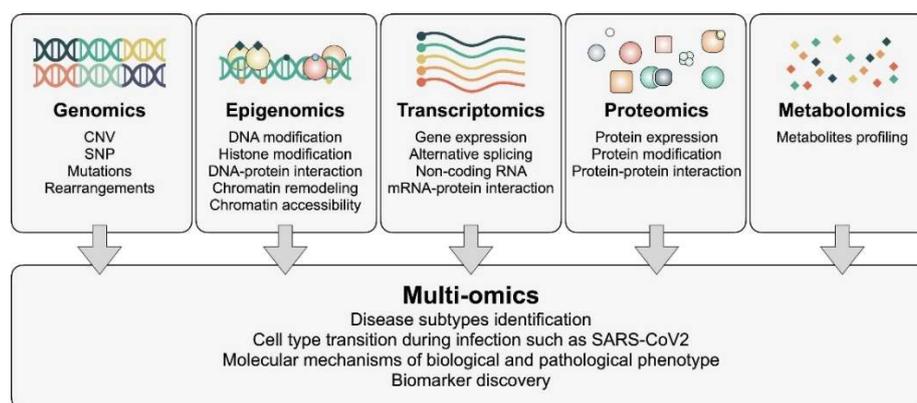


Figura 4: Integración de datos multiómicos generados a partir de diversas metodologías experimentales (Cremin *et al.*; 2022).

2. **Epigenómica.** Estudia las modificaciones químicas en el ADN y en las histonas que pueden influir en la expresión génica sin cambiar la secuencia del ADN (Chen *et al.*, 2023a). Estas modificaciones desempeñan roles importantes en la regulación de la expresión génica y los procesos celulares (como el desarrollo o la diferenciación) y suelen estar influenciadas por factores ambientales o genéticos, y a veces pueden ser duraderas o heredables (Zhu *et al.*, 2013).
3. **Transcriptómica.** Se refiere al estudio de la expresión de todos los ARN de una población celular dada. Asimismo, ofrece una perspectiva global sobre los cambios moleculares inducidos por factores ambientales o agentes patógenos (Chen *et al.*, 2023b). Incluye ARN mensajero (ARNm), ARN no codificantes largos y cortos, y ARN circulares. La tecnología empleada para esta tarea es ARN-seq, que puede calificar y cuantificar los ARN a partir de una pequeña muestra (Chen *et al.*, 2023c).
4. **Proteómica.** Las proteínas representan el siguiente nivel de complejidad que se va a estudiar. La función de las proteínas depende de la secuencia precisa de aminoácidos, de las modificaciones (especialmente las regulatorias como la fosforilación), la estructura tridimensional, la concentración de la proteína, la asociación con otras proteínas y el entorno extracelular (de Hoog and Mann, 2004). Asimismo, la proteómica busca determinar la estructura de las proteínas, las modificaciones, la localización y las interacciones proteína-proteína, además de los niveles de expresión de proteínas (de Hoog and Mann, 2004; Chen *et al.*, 2023c). En este caso, la tecnología más empleada y más versátil para medir directamente las proteínas endógenas es la espectrometría de masas (MS) (de Hoog and Mann, 2004).
5. **Metabolómica.** Se enfoca en el estudio de un conjunto de metabolitos de pequeñas moléculas derivados de procesos biológicos celulares (Cremin *et al.*, 2022). Estos metabolitos incluyen sustratos de moléculas pequeñas, intermediarios y productos finales del metabolismo celular, como carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos. En general, el análisis de metabolitos puede reflejar de inmediato cambios dinámicos en la fisiología celular, y niveles o proporciones anormales de metabolitos que pueden inducir enfermedades (Chen *et al.*, 2023c).

3.4. Datos extraídos de EEG

3.4.1. Fundamentos del registro electroencefalográfico

La electroencefalografía es una técnica neurofisiológica utilizada para registrar la actividad eléctrica cerebral. Se logra colocando electrodos en el cuero cabelludo del sujeto a analizar (Cohen, 2017). Aunque existen otras formas de obtener la señal eléctrica cerebral, como los *local field potentials* (LFPs) o el electrocorticograma (ECoG), el EEG es el preferido debido a su portabilidad, su no invasividad, su bajo coste y su elevada resolución temporal. La actividad eléctrica registrada mediante EEG es el resultado de la generación de potenciales postsinápticos en millones de células piramidales dispuestas en paralelo (Cohen, 2017). Aunque los potenciales postsinápticos son los que más contribuyen, otros procesos neurales, incluidos los picos de calcio y sodio, las células gliales, las corrientes activas y pasivas, y las fuentes mono/cuadripolares, también contribuyen en cierta medida (Buzsáki *et al.*, 2012) a la generación de los LFPs.

Aunque el EEG ofrece una resolución temporal superior, del orden de milisegundos, en comparación con otras técnicas radiológicas como la PET o la MRI, su principal limitación radica en su baja resolución espacial, la cual está determinada por el número de electrodos utilizados. Las configuraciones estándar más comunes suelen emplear menos de 128 sensores, como por ejemplo 19, 32 o 64 electrodos (Sanei and Chambers, 2007). Además, el EEG es altamente sensible a los artefactos, cuyo origen puede ser debido a diversos factores. Estos pueden ser movimientos corporales, actividad muscular, actividad cardíaca, movimientos oculares, sudoración y otros aspectos relacionados con el paciente, así como interferencias técnicas como el ruido de red, fluctuaciones de impedancia, movimientos de cables y problemas con los electrodos (Michel and Murray, 2012). Se deben detectar y corregir en la medida de lo posible estos artefactos para garantizar una lectura precisa del EEG.

Como se ha comentado anteriormente, la actividad eléctrica cerebral surge de la transmisión de señales electroquímicas entre neuronas, principalmente mediante potenciales postsinápticos. Estas señales, generadas por neuronas piramidales orientadas perpendicularmente a la superficie cortical forman la base de las oscilaciones observadas en el EEG (Cohen, 2017). Estas oscilaciones o ritmos cerebrales pueden caracterizarse según su ubicación, amplitud, frecuencia, morfología, continuidad, sincronía, simetría y reactividad (Sawaf *et al.*, 2023). Sin embargo, el método más utilizado para clasificar las

formas de onda del EEG es por la frecuencia, de tal manera que las ondas del EEG se nombran según su rango de frecuencia utilizando números griegos, (Sawaf, Gudlavalleti and Murr, 2023) como se observa en la Figura 5 (Azhari *et al.*, 2019; Sanei and Chambers, 2007; Sawaf *et al.*, 2023):

- 1. Ritmos delta (δ).** Son las oscilaciones más lentas, de mayor amplitud (entre 100 y 200 μV) y poseen una frecuencia de hasta 4 Hz. Se encuentran principalmente en las regiones frontal y parieto-occipital del cerebro y son predominantes en niños y adolescentes. Están generalmente asociadas con el sueño profundo y reparador, la inconsciencia, la meditación profunda o el trance.
- 2. Ritmos zeta (θ):** Abarcan desde 4 hasta 8 Hz y tienen una amplitud de aproximadamente de 70 μV . Se originan principalmente en el tálamo y se presentan en la región occipital del cerebro en niños y en las regiones parietal y temporal en el caso de los niños. Se asocian con la creatividad, la imaginación y pueden estar presentes durante la meditación y el estado de ensoñación.

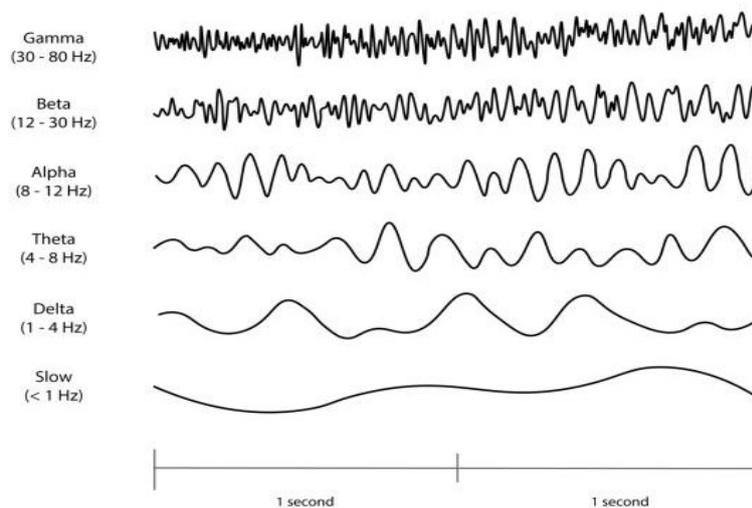


Figura 5: Ritmos cerebrales observables en un registro de EEG. Adaptación de la imagen de (Azhari *et al.*, 2019)

3. **Ritmos alfa (α):** Su frecuencia oscila entre 8 y 13 Hz y suelen aparecer en la zona parieto-occipital del cerebro. Dentro de la misma banda de frecuencia, se encuentran los ritmos μ (μ) que surgen del área sensoriomotora y son utilizados en aplicaciones de *Brain Computer Interface*. Los ritmos alfa tienen una amplitud cercana a los 50 μ V y son observables cuando los ojos están cerrados pero la mente está despierta y tranquila.
4. **Ritmos beta (β):** Estas oscilaciones, características de la etapa adulta, predominan en las regiones frontal y fronto-polar del cerebro. Son oscilaciones de baja amplitud (entre 20 y 30 μ V) y se dividen a su vez en dos subgrupos: beta 1, entre 13 y 19 Hz, y beta 2, entre 19 y 30 Hz. Son predominantes durante la vigilia y el trabajo mental activo. Por ello, están relacionadas con estados de atención y concentración.
5. **Ritmos gamma (γ):** Son las oscilaciones observables de mayor frecuencia, que abarcan el espectro desde los 30 Hz, aunque algunos investigadores restringen su estudio hasta los 70 Hz. A su vez, son las ondas de menor amplitud, oscilando entre 10 y 20 μ V, y tienden a ser más prominentes en las regiones frontal y central del cerebro. Están asociadas con la integración sensorial y la cognición y se relacionan con situaciones que requieran un alto nivel de procesamiento de la información.

Por último, cabe comentar el registro de EEG propiamente dicho. Se trata de un procedimiento y método utilizado para capturar la señal eléctrica producida por el cerebro (Michel and Brunet, 2019). Para tal fin, se emplean electrodos colocados en el cuero cabelludo, donde el número de electrodos empleados constituye un factor determinante de la resolución espacial (a mayor número de electrodos, mejor resolución espacial). Existen diferentes sistemas de colocación de electrodos, siendo los más destacados el sistema 10-10 y el sistema 10-20 (Michel and Brunet, 2019). Este último sistema ha sido el que se ha empleado para el registro de la base de datos utilizada en este TFG. El nombre del sistema se deriva de la distancia entre los puntos de medición, que se ubican a una distancia del 10% o 20% de las distancias entre puntos de referencia del cráneo (Sanei and Chambers, 2007). Los puntos de referencia principales son el nasión (la unión entre la frente y la nariz), el inion (la protuberancia ósea en la parte posterior de la cabeza) y los puntos pre-auriculares. Por otro lado, los puntos en el cuero cabelludo se identifican utilizando una combinación de letras y números como se observa en la Figura 6. Las letras indican la región cerebral donde se coloca el electrodo, y los números indican la distancia

entre los electrodos en relación con las distancias entre los puntos de referencia del cráneo (Homan *et al.*, 1987).

3.4.2. Alteraciones en la actividad electroencefalográfica debidas a la EA

En los últimos años se ha investigado la presencia de varios mecanismos patológicos en la EA, así como su influencia en la actividad EEG. Esto ha permitido observar una variedad de cambios en los ritmos cerebrales, lo que contribuye a una comprensión más clara de la enfermedad (Jafari *et al.*, 2020). La mayoría de los efectos patológicos pueden englobarse de acuerdo a la siguiente clasificación (Bairagi, 2018):

- Lentificación del espectro de la actividad EEG.
- Reducción de la complejidad y la irregularidad de las series temporales de los registros EEG.
- Disminución de la conectividad y la sincronización de los grupos neuronales.
- Alteración de las configuraciones de red establecidas entre los grupos de neuronas.

Se cree que estas anomalías están asociadas con desconexiones funcionales entre áreas corticales resultantes de la muerte de neuronas corticales, patología axonal, déficits colinérgicos, etc. (Jafari *et al.*, 2020).

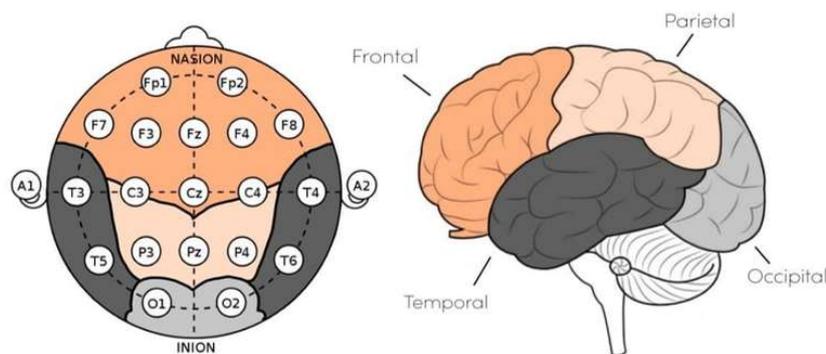


Figura 6: La disposición de los electrodos del sistema 10-20 (izquierda) y las correspondientes regiones del cerebro (derecha). Adaptación de (Klem *et al.*, 1999)

Varios estudios han utilizado métricas que ofrecen información sobre el espectro de la señal EEG, como la frecuencia alfa individual (IAF, *Individual Alpha Frequency*), la frecuencia de transición (TF, *Transition Frequency*) y diferentes ratios de potencias. Se ha observado que, después de obtener las bandas de frecuencia adaptadas utilizando IAF y TF, las potencias de la banda alfa en regiones posteriores del cerebro y la banda delta en general se reducen en pacientes con DCL debido a la EA (Babiloni *et al.*, 2018).

La demencia relacionada con EA también produce la pérdida de complejidad y la irregularidad en los patrones de actividad. Esta disminución de complejidad e irregularidad se correlaciona negativamente con un aumento en la potencia de las oscilaciones de baja frecuencia (Dauwels *et al.*, 2011). Se ha observado una reducción significativa de esta complejidad e irregularidad en pacientes con EA en comparación con sujetos de control, aunque esta diferencia no se encuentra en pacientes con DCL por EA (Dauwels *et al.*, 2011). Otros estudios han utilizado métricas de complejidad y entropía, como la complejidad de Lempel-Ziv y la entropía difusa; se observó que dichas métricas disminuyen de manera significativa en pacientes con EA con respecto a los pacientes control (Simons *et al.*, 2018; Tait *et al.*, 2020)

Por último, la EA conlleva una pérdida global de sincronización, lo que altera la conectividad entre las regiones cerebrales; por ello, la EA se considera un síndrome de desconexión (Briels *et al.*, 2020). Para caracterizar estas alteraciones de conectividad se han empleado diferentes métricas, como la coherencia, el índice de desfase (PLI) y la correlación de la envolvente de amplitud (AEC), (Briels *et al.*, 2020). Se ha observado una disminución en la coherencia y la AEC en las bandas alfa y beta, mientras que aumenta en la banda zeta (Ruiz-Gómez *et al.*, 2019). Además, el PLI parece menos afectado por los efectos de conducción de volumen que otras medidas (Ruiz-Gómez *et al.*, 2019).

Todas estas anomalías detectables mediante la extracción de parámetros de EEG posicionan al EEG como una herramienta altamente valiosa para el diagnóstico diferencial y temprano de la EA (Jeong, 2004).

3.5. Protección de datos biomédicos

Los datos biomédicos han demostrado ser una herramienta imprescindible en la investigación biomédica; sin embargo, existe una creciente preocupación sobre la privacidad y seguridad de la información médica. La protección de datos se erige como un derecho fundamental, con base en el artículo 18.4 de la Constitución Española, que establece que cada individuo tiene el derecho exclusivo de decidir sobre el uso de sus datos personales (Constitución Española, 1978). La legislación ha sido desarrollada para salvaguardar este derecho y garantizar que el tratamiento de dichos datos privados se realice de manera adecuada y ética. Los datos de salud abarcan toda la información relacionada con la salud de un individuo, tanto pasada, presente como futura, incluyendo aspectos físicos o mentales, diagnósticos, tratamientos y hábitos relacionados con el alcohol, drogas o sexuales (BOE-A-2018-16673 Ley Orgánica; Reglamento General de Protección de Datos 2016/679).

La Ley de Protección de Datos se aplica a todos los profesionales del sector sanitario que manejan información de salud, considerada de alto nivel de protección debido a su especial intimidad. Por otro lado, la ley establece una serie de principios exigibles como: la calidad de los datos, la información y el consentimiento del paciente, la seguridad o la confidencialidad, entre otros (BOE-A-2018-16673 Ley Orgánica; Reglamento General de Protección de Datos 2016/679). Además, para actividades como publicaciones o conferencias, se requiere el consentimiento por escrito del paciente. Si bien que la ley 41/2002 permite la posibilidad de almacenar datos estadísticos o científicos de carácter clínico-asistencial de los pacientes con esta finalidad, se deberán separar de los datos personales y garantizar el anonimato. Estas regulaciones gubernamentales proporcionan principios generales de gobernanza para la recopilación, almacenamiento y uso de datos personales y su incumplimiento puede acarrear sanciones significativas.

Capítulo 4

Integración de datos heterogéneos

4.1.	Introducción.....	36
4.2.	Técnicas de integración de datos	37
4.2.1.	Machine Learning	38
4.2.2.	Deep Learning.....	42
4.2.3.	Redes de asociación	43
4.3.	Técnicas de Inteligencia Artificial Explicables	44
4.3.1.	Modelos agnósticos.....	44
4.3.2.	Modelos no agnósticos.....	45

4.1. Introducción

La integración de datos heterogéneos es un problema clásico en la era de la información, donde grandes cantidades de datos de diferentes orígenes y estructuras necesitan ser fusionados para proporcionar una sola información valiosa (Wang *et al.*, 2021). Esta técnica se inspira en la manera en que los humanos y los animales procesan las señales sensoriales, combinando múltiples entradas de diferentes sensores internos y externos con el fin de recopilar información relevante sobre su entorno y así garantizar su supervivencia (Liu *et al.*, 2022). Este proceso es fundamental en múltiples campos, desde el análisis científico hasta las operaciones de negocio, donde la información estructurada y no estructurada se extrae de bases de datos, sensores, documentos de texto y otras fuentes. Esta fusión supone un avance significativo en la comprensión de la información al consolidar múltiples observaciones de datos, mejorando así la coherencia y precisión de la información obtenida (Liu *et al.*, 2022). No obstante, el propio valor y las decisiones informadas solo se pueden extraer si los datos se integran perfectamente.

Con respecto a la IA, la integración de datos se lleva a un nivel completamente nuevo con el uso de herramientas y técnicas avanzadas que aumentan la precisión y la eficiencia del análisis. La IA y particularmente el aprendizaje automático o ML se han convertido en un medio muy efectivo para analizar y procesar grandes cantidades de datos. Estas técnicas permiten que la información difícil de entender y de usar se asimile y procese de tal manera que a través de ellas se puedan identificar patrones y correlaciones, que de otro modo nos sería imposible de extraer (Jain and Kumar, 2022). El ML destaca en este sentido porque puede aprender y desarrollarse de manera continua para proporcionar respuestas sólidas y adaptables. Por otro lado, el aprendizaje profundo o *Deep Learning* y las redes de asociación son dos áreas que han mostrado también un gran potencial para el análisis de datos, pero presentan grandes problemas de interpretabilidad. Todos estos grandes grupos que se han mencionado, incluido el ML, a menudo funcionan como "cajas negras", lo que dificulta comprender cómo llegan a ciertas conclusiones. La opacidad inherente al uso de tales modelos es a menudo un obstáculo en contextos como la medicina, donde la trazabilidad y la explicabilidad de un cierto comportamiento son factores clave (Gandin *et al.*, 2021).

Para abordar estos desafíos e intentar que los modelos de IA sean cada vez más transparentes e interpretables, surgen los métodos de Inteligencia Artificial Explicable

(XAI). Estas técnicas son fundamentales para garantizar que los usuarios puedan confiar en las decisiones tomadas por los sistemas de IA, comprendiendo cómo se llega a ellas (Ribeiro *et al.*, 2016).

4.2. Técnicas de integración de datos

La IA se puede representar como un amplio círculo que abarca diversas áreas de estudio, tal y como muestra la Figura 7. Dentro de este vasto campo de la IA, encontramos el ML. Profundizando un poco más, dentro del ML se encuentra el núcleo de este diagrama concéntrico, el aprendizaje profundo (*Deep Learning*), que emplea arquitecturas sofisticadas como redes neuronales convolucionales (CNN) o redes neuronales recurrentes (RNN). Cada capa de este modelo no solo amplía su alcance, sino que también se especializa en resolver problemas cada vez más complejos y específicos. Esto ilustra cómo todos estos componentes están interrelacionados y se construyen los unos sobre los otros.

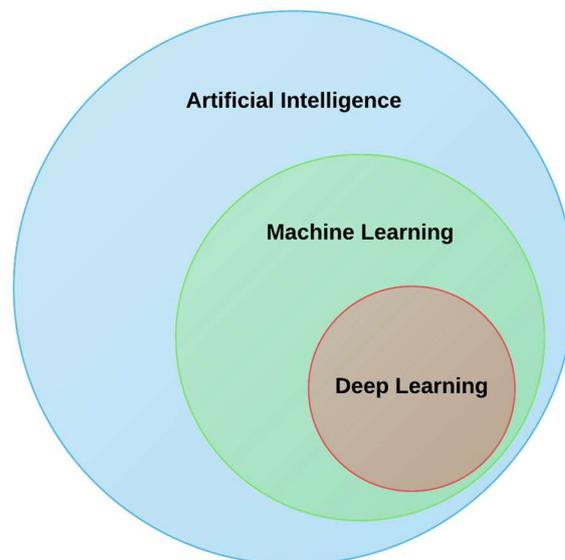


Figura 7: Relación entre la inteligencia artificial, el aprendizaje automático y el aprendizaje profundo. Imagen adaptada de (Li *et al.*, 2021).

4.2.1. Machine Learning (ML)

El aprendizaje automático o ML es un componente fundamental de la IA que permite a las computadoras aprender a partir de datos y realizar predicciones sin programación explícita (Jain and Kumar, 2022). La literatura identifica tres tipos categorías principales de algoritmos de ML: supervisado, no supervisado y de refuerzo.

1. Aprendizaje supervisado. Utiliza datos etiquetados, es decir, cada entrada del conjunto de datos viene acompañada de su salida correspondiente. Los métodos más comunes en este enfoque incluyen la regresión y la clasificación (Jain and Kumar, 2022). Estos métodos son útiles cuando se conoce el resultado esperado y se busca predecir o clasificar nuevas entradas basadas en patrones aprendidos. En particular, la clasificación puede aplicarse tanto a datos lineales como no lineales siempre y cuando la clase de salida tenga valores finitos y discretos. Encontramos 3 tipos de clasificación (Jain and Kumar, 2022):

- **Clasificación Binaria.** Clasifica datos en dos clases, que pueden ser de la forma Sí/No, Verdadero/Falso o 1/0.
- **Clasificación multiclase.** Los datos se clasifican en más de dos clases y suelen clasificarse en categorías especiales.
- **Clasificación multietiqueta.** Es una forma general de clasificación multiclase. En esta clasificación, cada clase puede clasificarse en subclases o podemos decir que cada variable de entrada puede mapearse a más de dos instancias o subclases de una sola clase. No hay restricción en el número de clases que pueden verse afectadas en un problema de múltiples etiquetas; no obstante, cuanto más clases haya, más complejo se vuelve el problema.

2. Aprendizaje no supervisado. El aprendizaje no supervisado, por otro lado, trabaja con datos no etiquetados y se utiliza principalmente para descubrir patrones ocultos o estructuras intrínsecas en los datos (Jain and Kumar, 2022). En este enfoque, se requieren grandes cantidades de datos con el fin de encontrar dichos patrones en los datos sin etiquetas, clasificando puntos de datos según esos patrones (Naeem *et al.*, 2023). Los métodos más comunes incluyen el agrupamiento o *clustering* (como K-means y PCA) y la asociación (como el análisis de cesta de mercado) (Jain and Kumar, 2022).

3. **Aprendizaje por refuerzo.** Se trata de una rama del aprendizaje automático donde un agente aprende a tomar decisiones óptimas mediante un mecanismo de prueba y error, interactuando con su entorno para maximizar una recompensa acumulada (Naeem *et al.*, 2023). A diferencia de otros tipos de aprendizaje, no recibe instrucciones explícitas, sino que debe descubrir las acciones que generan la mayor recompensa. Se modela generalmente utilizando un Proceso de Decisión de Markov, que incluye estados, acciones, una matriz de transición, una función de recompensa y un factor de descuento (Naeem *et al.*, 2023). Los algoritmos clásicos incluyen Programación Dinámica, Método Monte Carlo, Aprendizaje por Diferencia Temporal, Q-Learning y Sarsa (Naeem *et al.*, 2023).

Por último, cabe decir que existen enfoques híbridos como el aprendizaje semi-supervisado, que combina una pequeña cantidad de datos etiquetados con una gran cantidad de datos no etiquetados, y el aprendizaje de ensamblado, que combina varios modelos para mejorar la precisión del resultado (Nagarhalli, Save and Shekokar, 2021).

En el presente trabajo se van a utilizar los algoritmos de aprendizaje supervisado que se detallan a continuación:

- ***Linear Discriminant Analysis (LDA)***. Se trata de una técnica supervisada de reducción de dimensionalidad y clasificación que busca maximizar la separabilidad entre múltiples clases mientras minimiza la variabilidad dentro de cada clase (Gardner-Lubbe, 2021). El proceso de LDA comienza con el cálculo de medias y varianzas para cada clase en el conjunto de datos. Luego, se construyen matrices de dispersión dentro de clases y entre clases para medir la variabilidad de las muestras y las medias de las clases. Se resuelve el problema de valores propios de la matriz combinada, obteniendo los autovalores y autovectores. Los autovectores más grandes se usan para formar la matriz de transformación, proyectando los datos en un espacio de menor dimensionalidad. Finalmente, se realiza la clasificación con un clasificador sencillo como el de distancia euclidiana (Gardner-Lubbe, 2021).
- ***Support Vector Machine (SVM)***. SVM es particularmente efectivo para manejar conjuntos de datos pequeños y complejos. Lo que diferencia a SVM de otros

algoritmos de ML es su enfoque único. SVM crea un espacio n -dimensional llamado hiperplano, que separa las diferentes clases presentes en el conjunto de datos (Jain and Kumar, 2022). Los hiperplanos también ayudan a detectar los puntos de datos existentes. La decisión de crear un hiperplano depende del número de características de entrada; si las características de entrada son dos, el hiperplano se tratará como una línea y, si hay más de dos características, el hiperplano se tratará como un hiperplano n -dimensional. El enfoque se centra en buscar un hiperplano optimizado que pueda segregar bien las clases. Los puntos de datos más cercanos a los hiperplanos se denominan vectores de soporte. Cuanto mayor sea el margen entre los vectores de soporte, mayor será la posibilidad de elegir un hiperplano optimizado (Jain and Kumar, 2022).

- **Decision Tree.** Se trata de una representación gráfica que se utiliza para obtener todos los posibles resultados o soluciones a un problema dado una condición específica. Este tipo de clasificador se estructura en forma de un diagrama de flujo dividido en dos tipos de nodos: nodos de decisión y nodos hoja (Jain and Kumar, 2022). El proceso de dividir un nodo en dos o más nodos se denomina división (*splitting*). Cada nodo interno del árbol representa una característica del conjunto de datos, mientras que las ramas representan las reglas de decisión. Los nodos que no se dividen más se llaman nodos hoja y cada uno de ellos representa un resultado o clase.
- **Random Forest.** Es uno de los algoritmos más populares y ampliamente utilizados en el aprendizaje automático. Su popularidad se debe principalmente a su alta eficiencia computacional durante el entrenamiento y la evaluación, así como a la obtención de resultados precisos (Jain and Kumar, 2022). Este modelo se basa en una técnica de *ensamble* conocida como *Bagging* o agregación *Bootstrap*. Esta técnica selecciona aleatoriamente un número determinado de muestras del conjunto de datos original, donde estas muestras se denominan *bootstrap samples*. A partir de estas muestras *bootstrap*, se crean múltiples árboles de decisión. Cada árbol se entrena con una muestra diferente del conjunto de datos, lo que introduce variedad en los modelos individuales. Cada árbol de decisión genera una predicción individual. Las predicciones de todos los árboles se combinan para

obtener el resultado final (Nagarhalli, Save and Shekokar, 2021). Para tareas de clasificación, se toma la clase que recibe la mayoría de los votos (mayoría simple) de todos los árboles mientras que, para tareas de regresión, se promedia la salida de todos los árboles (Jain and Kumar, 2022).

- ***Gradient Boosting***. Se trata de un poderoso algoritmo de aprendizaje automático utilizado para tareas de clasificación y regresión. Esta técnica de ensamble mejora la precisión predictiva combinando varios modelos débiles para crear un modelo fuerte. El proceso comienza con un modelo débil, como un árbol de decisión, que realiza predicciones iniciales. Los errores (residuales) entre los valores reales y las predicciones del modelo inicial se calculan y se utilizan como objetivo para entrenar el siguiente modelo. Un nuevo modelo se entrena para predecir estos residuales, y las predicciones del nuevo modelo se combinan con las predicciones de todos los modelos anteriores mediante una suma ponderada, determinada por el descenso de gradiente (Nagarhalli *et al.*, 2021; Natekin and Knoll, 2013). Este proceso se repite durante un número fijo de iteraciones o hasta que los residuales sean lo suficientemente pequeños (Natekin and Knoll, 2013).
- ***XGBoost (eXtreme Gradient Boosting)***: es una implementación avanzada del algoritmo de *gradient boosting*. XGBoost construye un modelo predictivo que combina las predicciones de múltiples modelos individuales, a menudo árboles de decisión, de manera iterativa. Cada nuevo modelo se entrena para corregir los errores cometidos por los modelos anteriores, identificados mediante un algoritmo de descenso de gradiente. Este proceso iterativo continúa hasta que el rendimiento del modelo deja de mejorar en el conjunto de validación (Arif Ali *et al.*, 2023). Este modelo se distingue del descrito anteriormente por incluir un término de regularización, por soportar el procesamiento paralelo (lo que le permite utilizar la potencia computacional de múltiples núcleos, acelerando significativamente el proceso de entrenamiento) y por mejorar la poda de árboles, entre otras implementaciones adicionales (Arif Ali *et al.*, 2023).

Cada uno de estos algoritmos tiene sus fortalezas y debilidades, y su uso depende del tipo de problema, la naturaleza del conjunto de datos y los requisitos específicos de la aplicación, como la precisión, la interpretabilidad o el tiempo de entrenamiento (Nagarhalli *et al.*, 2021)

4.2.2. *Deep Learning*

El *Deep Learning* es una subdisciplina del ML y la IA que imita el procesamiento de datos del cerebro humano. A diferencia del ML tradicional, que utiliza algoritmos como la regresión logística y los árboles de decisión y requiere la extracción manual de características, el *Deep Learning* emplea redes neuronales con múltiples capas que aprenden automáticamente las características relevantes (Ravanmehr and Mohamadrezai, 2024). El término "profundo" en *Deep Learning* hace referencia a los múltiples niveles o pasos de procesamiento de datos necesarios para construir un modelo basado en esos datos. Esta tecnología utiliza capas múltiples para representar y abstraer los datos, construyendo modelos computacionales avanzados (Dong *et al.*, 2021). Aunque entrenar un modelo de *Deep Learning* puede ser muy lento debido a la gran cantidad de parámetros involucrados, el tiempo de ejecución durante las pruebas es mucho más rápido en comparación con otros algoritmos de aprendizaje automático y muestra un mejor rendimiento a medida que aumenta el volumen de datos (Ravanmehr and Mohamadrezai, 2024). Además, ofrece múltiples ventajas en comparación con otras técnicas tradicionales: extracción automática de características sin intervención humana adicional, capacidad para trabajar con datos no estructurados, alta capacidad de autoaprendizaje, soporte para algoritmos paralelos y distribuidos, análisis avanzado y escalabilidad (Ravanmehr and Mohamadrezai, 2024).

Al igual que ocurría con los modelos de ML, los modelos de *deep learning* pueden emplearse para realizar tareas de aprendizaje supervisado, no supervisado y reforzado, permitiendo a estas redes aprender representaciones jerárquicas de datos. Los tipos de *deep learning* incluyen Redes Neuronales Convolucionales (CNN) para el procesamiento de imágenes, Redes Neuronales Recurrentes (RNN) y sus variantes LSTM para datos secuenciales, Redes Generativas Antagónicas (GAN) para generar datos sintéticos, y Transformers para procesamiento eficiente de secuencias de datos en lenguaje natural (Dong *et al.*, 2021).

No obstante, este tipo de modelos presentan a su vez algunas desventajas particularmente notables en el contexto sanitario debido a su baja interpretabilidad y la necesidad de grandes volúmenes de datos para poder entrenarlos eficazmente (Gandin *et al.*, 2021). La principal desventaja radica en que estos modelos, aunque altamente precisos, son frecuentemente considerados “cajas negras”, lo que significa que su proceso de toma de decisiones es opaco y difícil de entender para los humanos. Esta falta de transparencia es problemática en el sector sanitario, donde las decisiones deben ser explicables y justificables para garantizar la seguridad y la eficacia de las intervenciones médicas. En este contexto, surge la necesidad de herramientas que puedan integrarse de manera intuitiva en el análisis de datos complejos. Aquí es donde las redes de asociación se presentan como una solución prometedora.

4.2.3. Redes de asociación

El análisis de redes complejas se está aplicando cada vez más en diferentes ramas de la ciencia (Borsboom, 2017; Borsboom and Cramer, 2013). En este sentido, las redes de asociación, que derivan de la teoría de grafos, permiten establecer relaciones entre las variables a estudiar y observar la estructura que forman, siendo una excelente herramienta para la integración de información de un sistema de manera intuitiva y directa. Por tanto, su uso podría emplearse para analizar la compleja estructura de la funcionalidad cerebral, proporcionando una visión global de un sistema altamente complejo.

Las redes de asociación están formadas principalmente por dos componentes: los nodos y los enlaces (Borsboom, 2017; Borsboom and Cramer, 2013; Epskamp *et al.*, 2018). Los nodos representan las variables cuantitativas y cualitativas de interés para el estudio, y suelen estar representados mediante círculos. Los enlaces, representados mediante líneas que unen los nodos, indican la relación estadística existente entre las variables (Borsboom, 2017; Borsboom and Cramer, 2013). A mayor grado de correlación, más grueso será el enlace representado en el grafo. La información en las redes de asociación se puede representar en formato matricial, generando la matriz de adyacencia. En esta matriz, el elemento a_{ij} es el coeficiente de correlación entre las variables i y j (Cohen, 2019).

Por otro lado, según la teoría de grafos, existen grafos binarios y grafos ponderados. Los grafos binarios representan los diferentes factores como nodos y

muestran los enlaces como 1 si existe una asociación o 0 si no existe. En contraste, los grafos ponderados asignan valores continuos a cada enlace, que pueden oscilar entre 0 y 1, o entre 0 y valores mayores, dependiendo del parámetro utilizado (Rubinov and Sporns, 2010). Cuanto mayor sea este valor, mayor será la asociación entre los nodos. Además, también existen modelos híbridos como los grafos semiponderados. Este tipo de grafo se utiliza cuando se quiere mostrar únicamente aquellas asociaciones estadísticamente significativas, generando una red binaria que indique con 1 las asociaciones significativas y con 0 las no significativas. Posteriormente, se sustituyen los valores multiplicando toda la matriz binaria por la matriz de asociaciones, conservando así los valores de asociación significativos y dejando el resto en 0. En estudios sobre la EA, las redes de asociación han demostrado ser útiles para comprender cómo las relaciones entre diferentes tipos de datos, como la actividad cerebral y los marcadores genéticos, cambian a medida que la enfermedad progresa (Gutiérrez-de Pablo *et al.*, 2024).

No obstante, una de las desventajas de las redes de asociación, al igual que sucede con el *deep learning*, es su interpretabilidad. A medida que se incluyen más variables en el análisis, el número de nodos y enlaces en la red puede aumentar considerablemente, resultando en una estructura compleja y difícil de interpretar. Para evitarlo, pueden combinarse con técnicas de inteligencia artificial explicable, consiguiendo así que los modelos sean más transparentes y sus decisiones más comprensibles para los humanos.

4.3. Técnicas de Inteligencia Artificial Explicable

4.3.1. Modelos agnósticos

- Los modelos agnósticos se refieren a técnicas de interpretabilidad que pueden aplicarse a cualquier tipo de modelo de aprendizaje automático, independientemente de su naturaleza o estructura interna (Abdulkadir Isa and Fernando, 2023)

Estas técnicas permiten entender cómo se toman las decisiones sin necesidad de conocer los detalles específicos del modelo subyacente. Dos métodos destacados en esta categoría son SHAP (*Shapley Additive Explanations*) y LIME (*Local Interpretable Model-agnostic Explanations*):

- **SHAP** atribuye la contribución de cada característica a la predicción del modelo. Proporciona una medida consistente y equitativa de la importancia de cada característica en la predicción final. Esto se debe a que las contribuciones de cada característica suman la diferencia entre la predicción actual y la media de las predicciones, asignando un peso proporcional a la contribución marginal de cada característica en todas las posibles combinaciones (Abdulkadir Isa and Fernando, 2023).
- **LIME** es otra técnica agnóstica que se centra en explicar predicciones individuales. Crea un modelo interpretable localmente alrededor de una predicción específica para entender qué características influenciaron más esa predicción (Ribeiro *et al.*, 2016; Abdulkadir Isa and Fernando, 2023). LIME es útil porque se enfoca en explicar una predicción individual y además puede aplicarse a cualquier tipo de modelo de aprendizaje automático.

4.3.2. Modelos no agnósticos

Los modelos no agnósticos se refieren a técnicas de interpretabilidad diseñadas específicamente para ciertos tipos de modelos, aprovechando su estructura y propiedades específicas para proporcionar explicaciones más precisas (Abdulkadir Isa and Fernando, 2023).

Para árboles de decisión y modelos de ensamblaje como *Random Forests* o *Gradient Boosting*, las técnicas de interpretabilidad pueden incluir la evaluación de la importancia de características basada en la reducción de la impureza (como la disminución de Gini) a través del árbol, y los diagramas de dependencia parcial que muestran cómo la predicción cambia cuando una característica específica varía, manteniendo todas las demás constantes (Breiman, 2001). Asimismo, para redes neuronales, las técnicas de interpretabilidad pueden incluir Grad-CAM (*Gradient-weighted Class Activation Mapping*), que utiliza gradientes de las capas finales para producir un mapa de activación ponderado, indicando las regiones de entrada que más influyeron en la salida, y los *Saliency Maps*, que muestran la sensibilidad de la predicción respecto a pequeñas variaciones en la entrada (Selvaraju *et al.*, 2017).

Capítulo 5

Materiales y métodos

5.1	Introducción.....	47
5.2	Base de datos empleada.....	47
5.3	Codificación e imputación de los datos.....	49
5.4	Preprocesado de datos EEG.....	52
5.4.1	Filtrado y rechazo de artefactos.....	53
5.4.2	Método de localización de fuentes: sLORETA.....	54
5.5	Extracción de características de datos EEG.....	55
5.5.1	Nivel de activación local.....	55
5.5.2	Nivel de sincronización global.....	58
5.6	Modelos de Machine Learning.....	61
5.7	<i>Shapley Additive exPlanations</i>	63

5.1. Introducción

Este capítulo comienza con una descripción detallada de la base de datos utilizada para la realización del presente TFG. Se explicará el proceso de obtención de la misma y el filtrado de artefactos. Además, se abordarán los procesos de codificación e imputación de datos para asegurar la integridad y calidad de los mismos. Asimismo, se presentarán datos clínicos y sociodemográficos, datos genéticos y medidas de EEG (espectrales, no lineales, de conectividad y de red) de los sujetos a los que se registró la actividad eléctrica cerebral.

Posteriormente, en la segunda parte de este capítulo, se describirán los métodos empleados para el análisis de la base de datos. Se comenzará con la explicación de los modelos de ML utilizados, un enfoque innovador en el que se basa este TFG. Se ha optado por el uso de ML en lugar de *Deep Learning* o redes de asociación debido a varias razones clave. En primer lugar, el tamaño de la base de datos puede no ser lo suficientemente grande como para aprovechar plenamente las capacidades de los modelos de *Deep Learning*, que requieren grandes cantidades de datos para evitar el sobreajuste y mejorar la generalización. En segundo lugar, los algoritmos de ML suelen ser más interpretables, lo cual es vital para obtener explicaciones comprensibles de los resultados obtenidos. Por último, se procederá a explicar los métodos XAI empleados que se han propuesto en este TFG, lo que supone otra novedad del mismo. Estos métodos permiten una mejor comprensión de los modelos y los resultados obtenidos, facilitando la interpretabilidad y, por ende, la toma de decisiones clínicas.

5.2. Base de datos empleada

La base de datos empleada consta de 186 sujetos. La base de datos abarca residentes del Norte de Portugal y de la región autónoma de Castilla y León (España) ya que fue creada en colaboración con el Instituto de Patología e Inmunología Molecular de la Universidad de Oporto en el marco del proyecto internacional *Análisis y correlación entre el genoma completo y la actividad cerebral para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer*, el cual está financiado por la *Comisión Europea- Programa de Cooperación Interreg V-A España- Portugal (POCTEP) 2014-2020*. Los 186 sujetos han sido divididos en 3 grupos dependiendo del estadio de la enfermedad en el que se

encuentran: 43 controles cognitivamente, 43 sujetos con DCL por EA y 98 enfermos con demencia por EA. Estos últimos han sido divididos a su vez en 3 grupos: 43 pacientes con EA leve, 36 pacientes con EA moderada y 19 pacientes con EA severa. El diagnóstico de DCL y demencia debida a EA se realizó siguiendo los criterios del *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) (Albert *et al.*, 2011; McKhann *et al.*, 2011). El deterioro cognitivo fue evaluado mediante el test *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Todos los sujetos, sus cuidadores y/o familiares dieron su consentimiento informado para participar en el estudio, siendo este aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Oporto, Portugal. En la tablas 3 y 4 pueden observarse la edad media, el género y el MMSE de todos los sujetos de la base de datos.

SUJETOS			
DATOS	Controles	DCL	EA
Número de sujetos	43	45	98
Edad (m \pm SD) (años)	79.91 \pm 7.37	84.84 \pm 7.13	80.47 \pm 7.28
Género (H:M)	21:22	14:31	26:72
MMSE (m \pm SD)	28.86 \pm 1.13	23.30 \pm 2.92	15.64 \pm 7.87

Tabla 3: Datos sociodemográficos y clínicos de la base de datos. H: hombres; M: mujeres; m: media; SD: desviación estándar (*standard deviation*).

SUJETOS			
DATOS	Ea leve	EA moderada	EA severa
Número de sujetos	43	36	19
Edad ((m \pm SD) (años))	80.09 \pm 6.69	80.92 \pm 8.20	80.47 \pm 7.04
Género (H:M)	17:26	6:30	3:16
MMSE (m \pm SD)	22.70 \pm 2.30	13.78 \pm 2.87	3.21 \pm 4.05

Tabla 4: Datos sociodemográficos y clínicos de los tres grupos de EA de la base de datos. H: hombres; M: mujeres; m: media; SD: desviación estándar (*standard deviation*).

5.3. Codificación e imputación de los datos

La mayoría de los métodos de ML existentes operan bajo la suposición de que las características del conjunto de datos pertenecen a un espacio numérico, en el cual existe un orden y una distancia significativa (Lopez-Arevalo *et al.*, 2020). Bajo esta suposición, los métodos de ML pueden realizar de manera consistente operaciones aritméticas, cálculos de tendencia central, medidas de dispersión y de distancia, etc. Las variables de nuestra base de datos se clasifican tal y como se detalla en la tabla 5:

TIPO DE VARIABLES			
Cualitativa dicotómica nominal	Cualitativa ordinal nominal	Cuantitativa discreta	Cuantitativa continua
Género	Tabaquismo	Alimentación	Edad de adquisición
Alcoholismo	Estudios	APOE	Variables extraídas de EEG
Cardiovascular	Ejercicio físico	SNPs	
Sensoriomotora	MMSE		
Hormonal			

Tabla 5: Clasificación de las variables de la base de datos en función de su escala de medición

No obstante, las características categóricas no satisfacen completamente la suposición mencionada y, por lo tanto, no son adecuadas para varias operaciones y cálculos matemáticos (Lopez-Arevalo *et al.*, 2020). Esto impone tareas de preprocesamiento que intentan transformar las características categóricas en valores adecuados para el tratamiento numérico. Este proceso, conocido como codificación, asegura que los datos sean legibles y utilizables para los modelos de ML, mejorando así la precisión y eficiencia del análisis. Por ello, nuestra base de datos ha sido codificada de acuerdo con una serie de categorías definidas para cada variable. A continuación, se detalla la codificación utilizada para los datos sociodemográficos y clínicos:

- **Género:** masculino se codifica como **0** y femenino como **1**.
- **Severidad:** los niveles de severidad se codifican de la siguiente manera: pacientes controles como **0**, pacientes con DCL como **1**, pacientes con EA leve como **2**, pacientes con EA moderada como **3** y pacientes con EA severa como **4**.
- **Estudios:** la categoría de estudios se clasifica en dos niveles: sin estudios o con estudios primarios como **0** y con estudios secundarios, FP o estudios superiores como **1**.
- **Alimentación:** se han definido dos categorías: si el paciente lleva una dieta normal, equilibrada o mediterránea se codifica como **0** y el resto de las dietas (designadas para algún trastorno) como **1**.
- **Ejercicio Físico:** la frecuencia de ejercicio físico se codifica como **0** si el paciente no se ejercita, si se ejercita 1, 2 o 3 veces por semana como **1** y si se ejercita diariamente como **2**.
- **Tabaquismo:** la variable de tabaquismo se codifica como **0** si el paciente no es fumador, como **1** si es exfumador y si es fumador como **2**.
- **Alcoholismo:** esta variable se codifica como **0** si el paciente no consume alcohol y si consume como **1**.
- **Cardiovascular:** se codifica como **0** si el paciente no presenta problemas cardiovasculares y como **1** si los presenta.
- **Sensoriomotora:** se codifica como **0** si el paciente no tiene afecciones sensoriomotoras y como **1** en caso contrario.
- **Hormonal:** se codifica como **0** si el paciente no posee desbalances hormonales y como **1** si los presenta.

En cuanto a las variables genéticas, antes de explicar la codificación que se ha seguido, cabe realizar una serie de aclaraciones. En primer lugar, un alelo es una de las diversas formas que puede tener un gen en un mismo lugar (locus) en un cromosoma. Los seres humanos tienen dos copias de cada gen, una heredada de cada progenitor, por lo que pueden tener dos alelos iguales o diferentes para cada gen. Cuando una persona tiene dos alelos diferentes para un gen, se dice que es heterocigota; si tiene dos alelos iguales, se dice que es homocigota. Por otro lado, un SNP (polimorfismo de nucleótido único) es una variación en un solo nucleótido en la secuencia del ADN que ocurre en una población (Sebastiani *et al.*, 2009). Estos SNPs pueden tener diferentes efectos y, dependiendo de la posición y el contexto, pueden estar asociados a diversas enfermedades o características, aunque no necesariamente son protectores o de riesgo (Sebastiani *et al.*, 2009).

En el caso del gen *ApoE*, existen varias variantes conocidas como alelos épsilon, específicamente épsilon 2 ($\epsilon 2$), épsilon 3 ($\epsilon 3$) y épsilon 4 ($\epsilon 4$). La presencia del alelo épsilon 4 ($\epsilon 4$) está fuertemente relacionada con un mayor riesgo de desarrollar la EA (Strittmatter *et al.*, 1993). Diversos estudios han demostrado que las personas que poseen una copia del alelo $\epsilon 4$ tienen un riesgo aumentado, mientras que aquellos con dos copias del alelo $\epsilon 4$ tienen un riesgo aún mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellos que tienen otras combinaciones de alelos (Corder *et al.*, 1994). Por otro lado, los alelos épsilon 2 ($\epsilon 2$) y épsilon 3 ($\epsilon 3$) no están asociados con el mismo nivel de riesgo. El alelo $\epsilon 3$ es el más común y se considera neutral en cuanto al riesgo de EA, mientras que el alelo $\epsilon 2$, aunque menos común, ha sido asociado con un efecto protector contra el desarrollo de la enfermedad (Corder *et al.*, 1994; Strittmatter *et al.*, 1993).

Por todo ello, la codificación de los datos genéticos se ha realizado de la siguiente manera:

- Para el gen *ApoE*:
 - **0**: No tiene ningún alelo $\epsilon 4$ (asociado a riesgo de padecer Alzheimer).
 - **1**: Es heterocigoto, con uno de los dos alelos siendo $\epsilon 4$, lo que incrementa el riesgo.
 - **2**: Es homocigoto para $\epsilon 4$, lo que implica un riesgo muy elevado de desarrollar Alzheimer.
- Para los restantes SNPs:

- **0:** Ambos alelos son la referencia (se ha tomado adenosina como referencia, asociada al alelo más común).
- **1:** Es heterocigótico, con un alelo de referencia y otro alterado.
- **2:** Es homocigótico para los alelos alterados.

Por otro lado, las características extraídas de los registros EEG son variables continuas. Estas variables continuas ya están en un formato adecuado para ser procesadas directamente por los algoritmos de ML, lo que simplifica el preprocesamiento de estos datos al no requerir codificación alguna.

Por último, los sujetos que carecían de información sobre dos o más SNPs también fueron eliminados. Para los sujetos que tenían datos incompletos sobre un solo SNP, se utilizó la imputación de datos por moda. Este método consiste en reemplazar el valor faltante con la moda de los valores observados para ese SNP en la muestra (Emmanuel *et al.*, 2021). Esta técnica de imputación de datos que se ha empleado es común en el preprocesamiento de datos para manejar valores faltantes, así como para preservar la integridad del conjunto de datos y puede realizarse de diversas maneras, incluyendo la imputación por media, por mediana, o mediante modelos predictivos más complejos como la regresión múltiple o los métodos de imputación múltiple (Emmanuel *et al.*, 2021).

5.4. Preprocesado de datos EEG

En primer lugar, en cuanto a los datos neurofisiológicos, cabe decir que los registros EEG se llevaron a cabo mediante el uso de un electroencefalógrafo digital Nihon Kohden Neurofax JE-921A EEG System de 19 electrodos (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz y Pz del Sistema Internacional 10-20). Para cada uno de los sujetos participantes, se realizó un registro de actividad basal de 5 minutos. Estos registros se llevaron a cabo mientras los sujetos permanecían sentados, relajados, despiertos y con los ojos cerrados para minimizar la presencia de artefactos visuales y musculares. La frecuencia de muestreo empleada fue de 500 Hz.

5.4.1. Filtrado y rechazo de artefactos

El filtrado se utiliza para eliminar frecuencias no deseadas que pueden distorsionar la señal, como el ruido de alta frecuencia o las interferencias eléctricas (Jiang *et al.*, 2019). Por otro lado, el rechazo de artefactos implica la identificación y eliminación de segmentos de datos contaminados por movimientos oculares, parpadeos, actividad muscular y otros artefactos fisiológicos que pueden interferir con la interpretación precisa de la actividad cerebral (Jiang *et al.*, 2019). El preprocesado de nuestros registros EEG se divide en las siguientes fases (Gutiérrez-de Pablo *et al.*, 2020; Ruiz-Gómez *et al.*, 2019):

- i. **Filtrado de las señales.** En la fase inicial de este proceso se utiliza un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) paso banda entre 0.4 y 70 Hz con una ventana de Hamming y un orden de 2000, con el objetivo de suprimir la mayor parte del ruido y los artefactos sin afectar negativamente la parte de la señal que contiene la información más importante. Este tipo de filtros, además de ser estables, son fáciles de implementar, permiten una respuesta lineal de fase y ofrecen flexibilidad de diseño, lo que los hace ideales para el procesamiento preciso de señales EEG (An and K. Stylios, 2020). Posteriormente, se aplica un filtro FIR elimina banda entre 49.8 y 50.2 Hz con una ventana de Hamming y un orden de 2000 para eliminar la componente eléctrica a 50 Hz.

- ii. **Supresión de componentes artefactuadas utilizando Análisis de Componentes Independientes (*Independent Component Analysis*, ICA).** Esta metodología consiste en la separación de la señal EEG multivariante en componentes independientes, asumiendo que esta señal posee independencia estadística y no sigue una distribución normal o gaussiana (Sanei and Chambers, 2007). Este proceso permite separar posibles artefactos no relacionados con la actividad eléctrica cerebral. Los artefactos se identifican visualmente en cada una de las componentes y se eliminan aquellos que no corresponden a la actividad eléctrica cerebral. Luego, se reconstruyen los registros EEG.

- iii. **Eliminación visual épocas de 5 segundos artefactuadas.** Cada una de las épocas se analiza visualmente. Si se identifica alguna época contaminada, se procede a eliminarla de los análisis subsecuentes.

5.4.2. Método de localización de fuentes: sLORETA

En primer lugar, cabe precisar que el nivel de sensor se refiere a la señal que se mide del EEG utilizando los sensores colocados en el cuero cabelludo (McCann *et al.*, 2019). Esta medición, aunque directa, presenta el inconveniente de que la señal registrada está distorsionada debido a las distintas propiedades eléctricas de los tejidos a través de los cuales ha viajado, como el cerebro, las meninges y la piel. Estas propiedades, conocidas como permitividad eléctrica, varían entre los tejidos, causando que la señal se desvíe y contribuya a mediciones que incluyen la actividad de múltiples generadores neuronales simultáneamente (McCann *et al.*, 2019).

Debido a estos efectos de conducción de volumen y de dispersión de la actividad cerebral, las señales registradas a nivel de sensor pueden sufrir distorsiones (Song *et al.*, 2015). Por ello, se emplean diversos métodos que permiten estimar la actividad eléctrica producida por los generadores neuronales originales, conocidos como fuentes cerebrales (Song *et al.*, 2015). La elección del método de localización de fuentes cerebrales varía según el número de fuentes que se desea estimar. En nuestro caso, se empleó el método sLORETA (*standardized Low-Resolution Electromagnetic Tomography*).

La principal ventaja del método sLORETA es que ofrece soluciones limitadas al problema de localización al considerar la sincronización entre grupos neuronales cercanos (Pascual-Marqui *et al.*, 2002). Para ubicar las fuentes cerebrales, se utiliza la plantilla ICBM152 del Instituto Neurológico de Montreal, basada en 152 resonancias magnéticas. Este modelo proyecta 15,000 fuentes en 68 regiones corticales, utilizando el atlas Desikan-Killiany (Lai *et al.*, 2018). Este atlas es ampliamente utilizado para segmentar la corteza cerebral en regiones anatómicas específicas, facilitando el análisis estructural y funcional del cerebro (Desikan *et al.*, 2006). Además, la estandarización del atlas Desikan-Killiany permite comparaciones consistentes entre estudios y mejora la interpretación de la actividad cerebral medida a nivel de sensor, proyectándola hacia sus fuentes neuronales originales (Desikan *et al.*, 2006). Al final, las señales obtenidas a nivel de sensor se proyectan en 68 fuentes cerebrales, denominadas regiones de interés (ROIs, *regions of interest*).

5.5. Extracción de características de datos EEG

Diversas técnicas de procesamiento de señales se han empleado ampliamente en la literatura para caracterizar la actividad cerebral a partir de registros de EEG (Vecchio *et al.*, 2013). En el presente TFG, estos diferentes parámetros se categorizaron en dos niveles principales de análisis: activación local, que mide la activación de regiones cerebrales individuales (Stam and van Straaten, 2012); y sincronización global, que permite medir la sincronización o correlación temporal entre diferentes regiones cerebrales (Stam *et al.*, 2006). Asimismo, estos dos niveles de análisis se subdividieron en diferentes subniveles. La sincronización local se agrupó en dos categorías: (A) subnivel espectral, que incluye parámetros que evalúan el contenido espectral de las señales y (B) subnivel no lineal, que comprende parámetros que cuantifican las propiedades no lineales de las señales de M/EEG. De manera similar, la sincronización global se dividió en tres categorías: (A) subnivel de conectividad funcional (FC), que incluye parámetros de conectividad para cuantificar la sincronía o acoplamiento entre diferentes regiones cerebrales; (B) subnivel de red dependiente de la frecuencia, que abarca parámetros de la teoría de grafos para resumir la organización funcional de la red cerebral; y (C) subnivel de organización de red múltiplex, que consiste en parámetros que integran la información de diferentes redes FC dependientes de la frecuencia. En este estudio, se calcularon una amplia variedad de parámetros de los niveles y subniveles previamente mencionados para caracterizar de manera integral las propiedades de la actividad neurofisiológica. El cálculo de estos parámetros se realizó utilizando MATLAB® (versión R2023b, Mathworks, Natick, MA).

5.5.1. Nivel de activación local

Estas métricas permiten medir características intrínsecas del contenido espectral de la señal. Se calculan a partir de la PSD (*Power Spectrum Density*) normalizada.

A) Parámetros espectrales

Las métricas en este subnivel caracterizan el contenido espectral de la señal. Se calcularon a partir de la densidad espectral de potencia normalizada (PSDn). Estas métricas proporcionan información sobre los ritmos de frecuencia (Jellinger, 2004; Mayeux, 2003):

- **Potencia relativa (RP):** este parámetro cuantifica la potencia espectral dentro de ciertos rangos de frecuencia, ajustada por la potencia espectral total (Ruiz-Gómez *et al.*, 2018). Se calcula en las bandas de frecuencia comúnmente utilizadas en la literatura: delta (δ , 1-4 Hz), zeta (θ , 4-8 Hz), alfa (α , 8-13 Hz), beta 1 (β_1 , 13-19 Hz), beta 2 (β_2 , 19-30 Hz) y gamma (γ , 30-70 Hz).
- **Frecuencia mediana (MF):** este parámetro determina la frecuencia que contiene el 50% de la potencia de la PSDn, según (Poza *et al.*, 2012).
- **Frecuencia alfa individual (IAF):** este parámetro identifica la frecuencia del pico en la banda alfa, interpretada como la frecuencia que abarca el 50% de la potencia dentro del rango de la banda alfa extendida (4-15 Hz) (Poza *et al.*, 2012; Ruiz-Gómez *et al.*, 2018)
- **Frecuencia de transición (TF):** se define como la frecuencia que indica la menor potencia en la banda zeta, calculada como la frecuencia mediana (MF) dentro del intervalo de 1 Hz a la IAF (Poza *et al.*, 2007).
- **Frecuencia de borde espectral al 95% (SEF95):** este parámetro estima la frecuencia que incluye el 95% de la potencia espectral total (Poza *et al.*, 2007; Rodríguez-González *et al.*, 2021).

Otras pueden proporcionar información sobre la variabilidad y diversidad del espectro:

- **Entropía espectral (SE):** este indicador mide la uniformidad de la densidad espectral de potencia (PSD) utilizando la entropía de Shannon (Poza *et al.*, 2007; Rodríguez-González *et al.*, 2021). Es un indicador de la irregularidad del espectro de la señal.
- **Entropía espectral de Tsallis (TsE):** este parámetro es una generalización de la entropía de Shannon. A diferencia de la entropía de Shannon, no es logarítmica ni extensiva, permitiendo así la evaluación de interacciones a largo plazo (Rodríguez-González *et al.*, 2021)
- **Entropía espectral de Escort-Tsallis (ETsE):** derivada de la entropía de Tsallis, esta medida ha sido modificada para ajustarse a la distribución Escort, lo que facilita la detección de información que podría no ser evidente en la distribución original (Poza *et al.*, 2008)

- **Entropía espectral de Rènyi (RSE):** este parámetro es otra extensión de la entropía de Shannon. Se trata de una entropía aditiva que se basa en la transformación logarítmica de una distribución de probabilidad específica (Poza *et al.*, 2008).

Y otras se pueden utilizar para analizar diferentes propiedades relacionadas con la forma de la PSDn como la varianza espectral, la asimetría o la curtosis (Sisto *et al.*, 1999).

B) Parámetros no lineales

El cerebro exhibe un comportamiento no lineal debido a fenómenos de umbral y saturación que gobiernan la dinámica de las neuronas individuales (Stam *et al.*, 2005). Como resultado, los métodos lineales tradicionales pueden no ser suficientes para comprender completamente las dinámicas anormales en las señales de EEG. En su lugar, las técnicas de análisis dinámico no lineal ofrecen un enfoque complementario (Stam and van Straaten, 2012). Estos parámetros no lineales proporcionan información relevante desde diferentes perspectivas, incluyendo complejidad, variabilidad, predictibilidad e irregularidad:

- **Complejidad de Lempel-Ziv (LZC):** mide la complejidad de una secuencia al contar cuántas subsecuencias únicas contiene y con qué frecuencia se repiten después de convertir los datos en una serie binaria (de ceros y unos). Es útil para analizar patrones temporales en actividades cerebrales y se ha empleado para evaluar la complejidad de dicha actividad (Abásolo *et al.*, 2006).
- **Dimensión fractal de Higuchi (HFD):** es un método para calcular la dimensión fractal de series temporales discretas (Higuchi, 1988). La dimensión fractal cuantifica la complejidad y la auto-similitud de una secuencia, proporcionando una medida de cuán intrincada es la estructura de los datos (Gómez *et al.*, 2009)
- **Dimensión fractal de Katz (KFD):** es otro método para medir la dimensión fractal, pero lo hace analizando la extensión planar de la forma de onda, evaluando el diámetro de la misma (Katz, 1988). Es útil para caracterizar la complejidad de secuencias como las observadas en la actividad cerebral (Raghavendra and Narayana Dutt, 2009)

- **Medida de la tendencia central (CTM):** evalúa la variabilidad de una serie temporal observando las diferencias entre cada valor y el siguiente. Se calcula como la proporción de estas diferencias que son menores a un umbral específico, lo cual ayuda a caracterizar la variabilidad en la actividad cerebral (Al-Nuaimi *et al.*, 2018).
- **Auto-información mutua (AMI):** se trata de una particularización de la información mutua cuando se aplica a versiones desplazadas en el tiempo de la misma secuencia (Ruiz-Gómez *et al.*, 2018). Es una medida basada en la teoría de la información de Shannon que ayuda a entender la predictibilidad de la actividad cerebral en diferentes momentos.
- **Entropía aproximada (ApEn):** mide la regularidad en secuencias y series temporales, cuantificando la probabilidad de que patrones similares aparezcan en los datos. Sin embargo, puede tener un sesgo al incluir secuencias auto-similares (Espinosa, Talero and Weinstein, 2020)
- **Entropía muestral (SampEn):** también mide la irregularidad de una serie temporal, especialmente útil para series cortas o ruidosas (Espinosa *et al.*, 2020). Supera el problema de sesgo presente en la ApEn, ofreciendo una medida más precisa de la irregularidad.
- **Entropía difusa (FuzzyEn):** indica cómo cambia una señal en el tiempo comparándola con versiones desplazadas de sí misma (Monge *et al.*, 2015). Utiliza una función exponencial para evaluar la similitud entre dos vectores, a diferencia de ApEn y SampEn que utilizan la función de *Heaviside* (Monge *et al.*, 2015).

5.5.2. Nivel de activación global

Este nivel comprende diferentes parámetros que caracterizan el grado de sincronización o acoplamiento entre dos o más regiones cerebrales. Las propiedades de sincronización global que se han analizado en este estudio son las siguientes:

A) Conectividad funcional

La EA se identifica como un síndrome de desconexión (Stam and van Straaten, 2012); por lo tanto, el análisis de las alteraciones de FC entre poblaciones neuronales resulta de gran utilidad para estudiar las deficiencias que provoca la enfermedad. El

análisis de FC se ha llevado a cabo en cada banda de frecuencia canónica (delta: 1–4 Hz; zeta: 4–8 Hz; alfa: 8–13 Hz; beta 1: 13–19 Hz; beta 2: 19–30 Hz; gamma: 30–70 Hz) y se ha obtenido un valor de promedio general para cada par de ROIs. Específicamente, se analizaron:

- **Patrones de FC basados en fase (*phase-lag index*, PLI):** es una métrica utilizada para evaluar la asimetría en la distribución de las diferencias de fase instantáneas entre dos series temporales (Stam *et al.*, 2007). Específicamente, PLI mide la constancia de estas diferencias de fase entre pares de ROIs en el cerebro. Los valores de PLI oscilan entre 0 y 1, donde valores más altos indican un acoplamiento más fuerte entre las fases de las señales de las dos regiones, sugiriendo una conectividad funcional más robusta (Stam *et al.*, 2007; Núñez *et al.*, 2019). Una ventaja destacada del PLI es su capacidad para minimizar los efectos de la conducción de volumen, lo que lo hace particularmente útil para analizar datos de EEG sin ser significativamente afectado por artefactos o ruido (Núñez *et al.*, 2019).
- **Patrones de FC basados en amplitud (*amplitude envelope correlation*, AEC):** es una técnica que cuantifica la correlación entre las envolventes de amplitud de dos series temporales (Núñez *et al.*, 2019). Para asegurar que la medida no se vea influenciada por la dispersión de campo y la conducción de volumen, las series temporales se ortogonalizan antes de calcular la AEC (Núñez *et al.*, 2019). Esta medida es útil para identificar la relación temporal entre las amplitudes de las señales de diferentes regiones cerebrales, proporcionando información sobre la FC (Núñez *et al.*, 2019).

B) Parámetros de red dependientes de la frecuencia

Los patrones de conectividad analizados entre diferentes regiones cerebrales también se pueden interpretar como una estimación de la red cerebral funcional, cuyas propiedades se pueden cuantificar utilizando diferentes parámetros de la teoría de grafos. Estas propiedades son útiles para resumir información sobre la caracterización de nodos, integración, irregularidad, segregación, centralidad y propiedades de *small-world*. Las variables que se calcularon fueron las siguientes:

- **Grado medio del nodo (ND):** se refiere al número de enlaces que convergen en dicho nodo. El grado promedio de nodo, por lo tanto, es el promedio aritmético de los grados de todos los nodos en una red, proporcionando una medida general de la conectividad de la red (Rubinov and Sporns, 2010).
- **Fuerza media del nodo (NS):** se define como la suma total de los pesos de todos los enlaces que se conectan a ese nodo (Tijms *et al.*, 2013). La fuerza promedio de los nodos es el valor medio de las fuerzas de todos los nodos en la red, lo que ofrece una evaluación global de la intensidad de las conexiones en la red (Tijms *et al.*, 2013).
- **Densidad global (D):** también conocida como coste de cableado, es la proporción de enlaces presentes en la red con respecto al número máximo posible de enlaces en una red completamente conectada (de Haan *et al.*, 2012). Esta medida ofrece una evaluación de cuán densamente interconectada está la red (Rubinov and Sporns, 2010).
- **Longitud del camino característica (CPL):** se trata del promedio de las longitudes de los caminos más cortos entre todos los pares de nodos en la red. Este valor se normaliza usando el CPL promedio de 50 redes aleatorias generadas a partir de la red original para proporcionar una referencia comparativa (Stam *et al.*, 2009).
- **Entropía del grafo (GE):** es una extensión del concepto de entropía de Shannon aplicada a grafos de conectividad. El cálculo de GE se basa en el histograma de probabilidad relativa, que refleja la distribución de conectividad en la red. Para cada banda de frecuencia, se ajusta el número de divisiones y el ancho de los "bins" del histograma, siguiendo referencias de estudios previos (Stam *et al.*, 2009; Revilla-Vallejo *et al.*, 2021)
- **Coefficiente de agrupamiento (CIC):** mide la probabilidad de que los vecinos de un nodo también estén conectados entre sí. El valor final de CIC se obtiene como el promedio del coeficiente de agrupamiento de todos los nodos, normalizado con respecto al coeficiente de agrupamiento promedio de 50 redes aleatorias derivadas de la original (Stam *et al.*, 2009).
- **Closeness centrality (CC):** se define como el inverso de la longitud promedio del camino más corto desde un nodo a todos los demás nodos en la red. El valor final de CC es el promedio de los valores de CC de todos los nodos, proporcionando

una medida de cuán cerca está, en promedio, cada nodo de los demás nodos (Rubinov and Sporns, 2010).

- ***Betweenness centrality (BC)***: se define como la frecuencia con la que un nodo aparece en los caminos más cortos entre otros dos nodos cualesquiera en la red. El valor final de BC es el promedio de los valores de BC de todos los nodos, lo que indica la importancia de los nodos en la mediación de la comunicación a través de la red (Rubinov and Sporns, 2010).
- ***Small-world index (SW)***: se trata de una medida que combina propiedades de segregación e integración en una red (Rubinov and Sporns, 2010). Se calcula como la razón entre el CIC y la CPL, ambos normalizados mediante técnicas de surrogación de datos. Este índice facilita el análisis de las propiedades de la red (Vecchio *et al.*, 2017).

5.6. Modelos de *Machine Learning*

Para cumplir con los objetivos enunciados en la introducción, se han empleado diferentes algoritmos de ML. El diagnóstico de controles, DCL y EA corresponde a una tarea de clasificación de patrones. En particular, se ha propuesto como un problema de clasificación multiclase de tres clases y posteriormente como un problema de clasificación de 5 clases (subdividiendo a su vez a los pacientes con EA en tres clases: EA leve, modera y severa). Con ese propósito, los algoritmos de ML logran reconocer patrones y aprender de manera efectiva a predecir o producir decisiones automáticas (Helm *et al.*, 2020). La teoría de decisión bayesiana establece la regla para tomar una decisión con el fin de minimizar la probabilidad de clasificación errónea (Bishop, 2007). Se implementaron modelos de LDA, SVM, *Decision Tree*, *Random Forest*, *Gradient Boosting* y *XGBoost* para probar su rendimiento y elegir aquel que alcance mejores puntajes de clasificación.

Para encontrar los mejores hiperparámetros para cada clasificador, se ha empleado un paradigma de búsqueda en cuadrícula. Se trata de un método sistemático que evalúa una serie de combinaciones de hiperparámetros específicos de un modelo (Bischi *et al.*, 2023). En lugar de seleccionar hiperparámetros de manera aleatoria o heurística, la búsqueda en cuadrícula evalúa exhaustivamente todas las posibles combinaciones dentro de un espacio predefinido. Los hiperparámetros que se seleccionan determinan el

comportamiento del algoritmo de ML (Wu *et al.*, 2024). Se seleccionan los que producen el mejor resultado en términos de una métrica de evaluación, como la precisión. En nuestro caso se eligieron aquellos que reflejaron la mayor kappa de Cohen para la base de datos. A diferencia de los parámetros aprendidos durante el entrenamiento (como los coeficientes en una regresión lineal), los hiperparámetros deben establecerse antes del proceso de entrenamiento. Además, un ajuste adecuado puede ayudar a prevenir el sobreajuste (*overfitting*), donde el modelo se ajusta demasiado a los datos de entrenamiento y no generaliza bien a nuevos datos (Bischi *et al.*, 2023). Asimismo, puede ayudar a evitar el subajuste (*underfitting*), donde el modelo no captura adecuadamente las relaciones en los datos (Bischi *et al.*, 2023). Por todo ello, encontrar la mejor combinación de hiperparámetros puede significar una mejora significativa en el rendimiento del modelo.

En este TFG, se clasificaron las características extraídas definidas en el punto 5.5, para cada sujeto. Para asegurar la estabilidad de los resultados, se ha seguido un enfoque de validación cruzada *K-fold* (Wong, 2015). Con esta técnica, se divide el conjunto de datos en K subconjuntos de igual tamaño y se entrena el modelo K veces, utilizando en cada iteración $K - 1$ subconjuntos para el entrenamiento y el subconjunto restante para la validación. Esto se repite hasta que cada subconjunto haya sido utilizado como conjunto de validación una vez (Wong, 2015). Por otro lado, el valor de K no es arbitrario y se elige en función del tamaño del conjunto de datos y la naturaleza del problema de clasificación. En nuestro caso, para la clasificación de 5 clases, se ha usado $K=5$ para asegurar que cada *fold* contenga una representación de cada clase y para mantener un buen equilibrio entre el sesgo y la varianza. No obstante, en la clasificación de 3 clases, se ha usado $K=10$ ya que, al tener menos clases, un mayor K permite que el modelo se entrene con una mayor proporción del conjunto de datos en cada iteración.

Por último, se empleó FCBF para seleccionar las variables más importantes de entre todas las disponibles en conjuntos de datos de alta dimensionalidad. En FCBF se aplica una estrategia de búsqueda secuencial con el fin de eliminar características irrelevantes y redundantes. Esta técnica se basa en la teoría de la información y calcula las dependencias entre características y su relevancia con respecto a la clase objetivo usando la incertidumbre simétrica (Pramokchon and Piamsanga, 2014). La clase objetivo elegida fue la variable “diagnóstico”. En nuestro caso, se aplicó FCBF tanto para la clasificación multiclase de 5 clases como para la de 3. De las 173 variables de origen, se

seleccionaron 42 de ellas para la clasificación multiclase de 5 clases y 43 para la de 3 clases. Seguidamente, se volvieron a optimizar los hiperparámetros y se volvió a evaluar el rendimiento de cada modelo para cada tipo de clasificación.

5.7. *Shapley Additive exPlanations*

Los enfoques de ML requieren interpretación de su rendimiento ya que resulta de suma importancia en aplicaciones médicas donde se necesita entender cómo las características de entrada contribuyen a la decisión final (Band *et al.*, 2023). La opacidad de ML persiste, pero la XAI ofrece una explicación más comprensible para el personal médico y pacientes. En el presente TFG, se incluye SHAP para superar esta falta de explicabilidad. Al aplicarlo, se descubren las características que influyen significativamente en los resultados finales de clasificación de nuestros modelos. Además, este enfoque permite una interpretación exhaustiva de los resultados obtenidos, lo que lo convierte en una gran contribución en el contexto de la investigación médica (Lundberg *et al.*, 2020).

Como se ha indicado, SHAP es un enfoque teórico utilizado para proporcionar una explicación a los resultados de los modelos de ML (Lundberg *et al.*, 2020). Genera un modelo de atribución de características aditivas que proporciona un puntaje de importancia predicho específico para cada característica. Sumando estos puntajes, llamados valores SHAP, se adquiere una aproximación de la decisión del modelo. El tamaño del valor SHAP representa la contribución de cada característica hacia el rendimiento de la predicción, mostrando que cuanto mayor es el valor, mayor es la contribución (Lundberg *et al.*, 2020).

En este TFG, debido a los modelos de ML usados, se emplearon los métodos *TreeExplainer* y *LinearExplainer* para obtener una representación visual de los parámetros que más influyen en los modelos, proporcionando de esta manera una valiosa herramienta clínica, sobre todo para los neurólogos. Por un lado, *TreeExplainer* se utiliza para estimar los valores SHAP para modelos de árboles y conjuntos de árboles, bajo varias suposiciones posibles sobre la dependencia de las características. Por otro lado, *LinearExplainer*, como su propio nombre indica, calcula los valores SHAP para modelos lineales y tiene en cuenta las correlaciones entre las variables de entrada, lo que previene cualquier problema derivado de la colinealidad y comparte mérito entre variables

correlacionadas. A partir de estos explicadores, se representaron diferentes gráficos de resumen para representar los parámetros de entrada que más influyen en los modelos de clasificación de ML.

Capítulo 6

Resultados

6.1	Introducción.....	66
6.2	Rendimiento de los modelos	66
6.3	Interpretación SHAP de los modelos.....	76
6.4	Descifrando la huella fisiopatológica de la EA	81

6.1. Introducción

Una vez introducida la metodología empleada en la elaboración del presente TFG, en este capítulo se muestran los resultados obtenidos. En primer lugar, se presenta el rendimiento de los distintos modelos que se han evaluado. Posteriormente, se lleva a cabo una interpretación SHAP de los modelos, que permite entender las contribuciones individuales de cada variable al resultado final. Por último, se explora la huella fisiopatológica de la EA que se ha creado tomando como base el modelo que presentaba el mejor rendimiento.

6.2. Rendimiento de los modelos

Para evaluar cuantitativamente los modelos propuestos, se emplearon las siguientes métricas de rendimiento tanto para la clasificación multiclase de 5 clases como para la de 3 clases: sensibilidad, especificidad, precisión multiclase, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), *F1 score* y kappa de Cohen. Esta última métrica estadística se emplea para evaluar la concordancia entre un clasificador y un conjunto de etiquetas de referencia, tomando en cuenta la posibilidad de acuerdo por azar (Yilmaz and Demirhan, 2023). Es particularmente interesante usar la kappa de Cohen en problemas de clasificación multiclase porque proporciona una evaluación más robusta del rendimiento del clasificador comparada con métricas tradicionales (e.g., precisión, exactitud) que pueden ser engañosas en situaciones de clases desbalanceadas (Yilmaz and Demirhan, 2023). Valores altos de kappa indican un acuerdo sustancial entre el clasificador y las etiquetas reales, lo que asegura que el modelo no solo está obteniendo buenos resultados por azar, sino que está verdaderamente capturando las relaciones subyacentes en los datos (Yilmaz and Demirhan, 2023). Las puntuaciones de estos parámetros corresponden a su valor promedio obtenido en cada iteración de validación cruzada de 10- o 5-*fold* dependiendo si se trata de clasificación de 5 clases o de 3 clases.

La tabla 6 resume estos valores de clasificación para todos los modelos de ML empleados con nuestra base de datos heterogénea sin aplicar FCBF. Como no se ha aplicado FCBF, no se han calculado ni LDA ni SVM ya que ambos algoritmos se basan en la selección de características relevantes para maximizar la separabilidad entre clases. Sin esta selección previa, la inclusión de todas las características podría introducir ruido y redundancia, degradando el rendimiento y la interpretabilidad de estos modelos. En

la tabla 6 se aprecia que, para la clasificación de 5 clases, la mejor precisión multiclase y la mejor kappa de Cohen se alcanzaron empleando el clasificador *XGBoost*, siendo de 55.35% y de 0.52 respectivamente. Por otro lado, en la de clasificación de 3 clases, la mejor precisión fue de 69.36% y se obtuvo con el modelo de ML *Random Forest*, mientras que la mejor kappa de Cohen se alcanzó con *Gradient Boosting* y fue de 0.73.

En la tabla 7 se recogieron los valores de clasificación para todos los modelos de ML que se probaron con nuestra base de datos usando FCBF. Se seleccionaron 42 variables para la clasificación de 5 clases y 43 para la de 3 clases. Con *Gradient Boosting* se obtuvo tanto la mejor precisión multiclase como la mayor kappa de Cohen en la clasificación de 5 clases, siendo de 60.71% y de 0.51 respectivamente. Por otro lado, para la clasificación de 3 clases, la mayor precisión multiclase fue de 70.94% y se obtuvo con el clasificador *Random Forest*. La mayor kappa de Cohen se alcanzó con el modelo de ML *Gradient Boosting* siendo de 0.70.

En las tablas 8 y 9 se realizó una clasificación binaria, comparando los controles contra todos y EA contra todos. La motivación detrás de este enfoque es identificar características específicas que distingan claramente a los controles del resto de los individuos con EA y viceversa, lo cual puede ser útil para detectar la ausencia de la condición estudiada. La tabla 8 muestra los resultados sin aplicar la técnica de selección de características FCBF, mientras que la tabla 9 presenta los resultados con FCBF, destacando las diferencias en la precisión del modelo con y sin esta técnica de optimización. En la tabla 8 se puede observar que en la clasificación controles contra todos, la mejor precisión fue de 86.46% y se obtuvo con el modelo *XGBoost* mientras que la mejor kappa de Cohen fue de 0.75 empleando *Gradient Boosting*. En la clasificación de EA contra todos, la mejor precisión fue de 80.11% y el valor más alto de kappa de Cohen fue de 0.68, obtenidos con los clasificadores *Gradient Boosting* y *XGBoost*, respectivamente. Por otro lado, en la tabla 9 en la clasificación controles contra todos después de haber aplicado un FCBF, la mayor precisión se obtuvo con el modelo *Random Forest*, siendo esta de 83.27% mientras que la kappa de Cohen más alta, 0.87, se alcanzó usando el clasificador *Gradient Boosting*. Por último, en la clasificación de EA contra todos, la mejor precisión fue de 80.11% y la mejor kappa de Cohen fue de 0.50, obtenidas con los modelos LDA y *Gradient Boosting* respectivamente.

Modelos de ML	Métricas	5 clases	3 clases
<i>Decision Tree</i>	Sensibilidad	53.60%	58.76%
	Especificidad	86.36%	78.85%
	Precisión Multiclase	47.27%	59.68%
	VPP	53.75%	59.25%
	NPV	86.27%	79.00%
	<i>F1 score</i>	53.58%	59.53%
	Kappa de Cohen	0.34	0.61
<i>Random Forest</i>	Sensibilidad	57.61%	70.59%
	Especificidad	87.60%	83.44%
	Precisión Multiclase	51.56%	69.36%
	VPP	58.11%	66.28%
	NPV	89.75%	81.71%
	<i>F1 score</i>	57.84%	71.05%
	Kappa de Cohen	0.41	0.64
<i>Gradient Boosting</i>	Sensibilidad	57.24%	61.73%
	Especificidad	87.73%	83.03%
	Precisión Multiclase	51.65%	67.77%
	VPP	58.30%	63.36%
	NPV	87.61%	81.42%
	<i>F1 score</i>	57.70%	62.38%
	Kappa de Cohen	0.48	0.73
<i>XGBoost</i>	Sensibilidad	59.74%	56.82%
	Especificidad	88.70%	81.84%
	Precisión Multiclase	55.35%	65.67%
	VPP	60.61%	57.36%
	NPV	88.63%	80.27%
	<i>F1 score</i>	60.10%	56.95%
	Kappa de Cohen	0.52	0.63

Tabla 6: Rendimiento de los modelos de ML en nuestra base de datos sin aplicar FCBF. Para la clasificación de 5 clases se usó un *5-fold cross-validation* mientras que para la de 3 se empleó un *10-fold*. Se indica en negrita la mayor precisión multiclase y la mayor kappa de Cohen obtenida en cada clasificación.

Modelos de ML	Métricas	5 clases	3 clases
LDA	Sensibilidad	64.26%	62.92%
	Especificidad	89.44%	83.38%
	Precisión Multiclase	59.08%	68.36%
	VPP	64.55%	65.67%
	NPV	89.45%	83.22%
	F1 score	64.39%	64.11%
	Kappa de Cohen	0.41	0.37
SVM	Sensibilidad	52.16%	61.20%
	Especificidad	86.05%	82.53%
	Precisión Multiclase	45.14%	67.16%
	VPP	54.10%	60.89%
	NPV	86.00%	81.76%
	F1 score	53.07%	60.79%
	Kappa de Cohen	0.25	0.28
Decision Tree	Sensibilidad	60.17%	61.55%
	Especificidad	88.97%	79.83%
	Precisión Multiclase	55.35%	63.54%
	VPP	59.52%	57.37%
	NPV	88.49%	79.12%
	F1 score	59.69%	58.95%
	Kappa de Cohen	0.42	0.43
Random Forest	Sensibilidad	63.33%	65.81%
	Especificidad	89.67%	84.60%
	Precisión Multiclase	59.68%	70.94%
	VPP	64.63%	67.75%
	NPV	89.56%	83.51%
	F1 score	63.96%	66.56%
	Kappa de Cohen	0.41	0.52
Gradient Boosting	Sensibilidad	63.00%	61.44%
	Especificidad	90.10%	83.38%
	Precisión Multiclase	60.77%	67.84%
	VPP	64.96%	78.55%
	NPV	89.93%	81.23%
	F1 score	63.94%	61.02%
	Kappa de Cohen	0.51	0.70
XGBoost	Sensibilidad	61.58%	56.15%
	Especificidad	89.13%	70.77%
	Precisión Multiclase	58.04%	63.51%
	VPP	62.22%	56.08%
	NPV	89.10%	78.94%
	F1 score	61.86%	56.07%
	Kappa de Cohen	0.48	0.70

Tabla 7: Rendimiento de los modelos de ML en nuestra base de datos después de aplicar FCBF. Para la clasificación de 5 clases se usó un *5-fold cross-validation* mientras que para la de 3 se empleó un *10-fold*. Se indica en negrita la mayor precisión multiclase y la mayor kappa de Cohen obtenida en cada clasificación.

Modelos de ML	Métricas	Controles contra todos	EA contra todos
<i>Decision Tree</i>	Sensibilidad	54.58%	68.69%
	Especificidad	91.85%	74.57%
	Precisión	83.36%	71.43%
	VPP	68.50%	76.77%
	NPV	88.33%	66.39%
	<i>F1 score</i>	62.97%	71.11%
	Kappa de Cohen	0.72	0.51
<i>Random Forest</i>	Sensibilidad	44.00%	80.57%
	Especificidad	97.06%	72.88%
	Precisión	85.38%	76.90%
	VPP	81.11%	78.12%
	NPV	85.92%	75.15%
	<i>F1 score</i>	64.93%	77.95%
	Kappa de Cohen	0.65	0.57
<i>Gradient Boosting</i>	Sensibilidad	45.59%	88.11%
	Especificidad	96.49%	75.38%
	Precisión	85.96%	80.11%
	VPP	77.08%	79.10%
	NPV	87.31%	78.10%
	<i>F1 score</i>	70.95%	79.52%
	Kappa de Cohen	0.75	0.60
<i>XGBoost</i>	Sensibilidad	59.25%	81.38%
	Especificidad	95.59%	69.63%
	Precisión	86.46%	75.85%
	VPP	80.83%	75.34%
	NPV	87.55%	76.79%
	<i>F1 score</i>	66.56%	76.70%
	Kappa de Cohen	0.73	0.68

Tabla 8: Rendimiento binario de los modelos sin aplicar FCBF. Se empleó un *k-fold cross-validation* con *k*=10. Se indica en negrita la mayor precisión y kappa de Cohen obtenida en cada clasificación.

Modelos de ML	Métricas	Controles contra todos	EA contra todos
LDA	Sensibilidad	63.33%	78.63%
	Especificidad	90.39%	82.87%
	Precisión Multiclase	83.30%	80.11%
	VPP	59.71%	83.68%
	NPV	88.65%	75.77%
	<i>F1 score</i>	63.55%	80.14%
	Kappa de Cohen	0.57	0.35
SVM	Sensibilidad	40.17%	75.77%
	Especificidad	93.61%	77.66%
	Precisión Multiclase	82.19%	77.34%
	VPP	61.11%	81.73%
	NPV	84.94%	72.13%
	<i>F1 score</i>	61.82%	77.78%
	Kappa de Cohen	0.35	0.21
Decision Tree	Sensibilidad	44.00%	76.18%
	Especificidad	88.06%	69.53%
	Precisión Multiclase	78.54%	73.60%
	VPP	50.67%	75.36%
	NPV	85.43%	70.60%
	<i>F1 score</i>	54.51%	74.20%
	Kappa de Cohen	0.73	0.35
Random Forest	Sensibilidad	44.00%	81.99%
	Especificidad	94.47%	74.72%
	Precisión Multiclase	83.27%	78.42%
	VPP	63.17%	80.65%
	NPV	85.77%	75.68%
	<i>F1 score</i>	61.11%	80.00%
	Kappa de Cohen	0.73	0.41
Gradient Boosting	Sensibilidad	39.33%	80.77%
	Especificidad	94.06%	70.79%
	Precisión Multiclase	82.81%	75.82%
	VPP	60.10%	75.73%
	NPV	85.88%	74.98%
	<i>F1 score</i>	67.88%	77.04%
	Kappa de Cohen	0.87	0.50
XGBoost	Sensibilidad	37.10%	79.56%
	Especificidad	92.44%	69.59%
	Precisión Multiclase	80.09%	75.29%
	VPP	55.67%	75.09%
	NPV	83.79%	74.69%
	<i>F1 score</i>	59.14%	76.08%
	Kappa de Cohen	0.57	0.47

Tabla 9: Rendimiento binario de los modelos después de aplicar un FCBF. Se empleó un *k-fold cross-validation* con *k*=10. Se indica en negrita la mayor precisión y kappa de Cohen obtenida en cada clasificación.

También se representaron las matrices de confusión, generadas a partir de las métricas obtenidas en el proceso de validación cruzada. Se calculó un promedio de las matrices de confusión obtenidas a lo largo de todas las iteraciones del *k-fold*. Gracias a esta representación, es posible visualizar cómo el modelo clasifica, en promedio, los distintos casos a lo largo de todas las particiones del conjunto de datos. La matriz muestra las predicciones del modelo frente a las etiquetas verdaderas. Los valores diagonales indican los casos correctamente clasificados, mientras que los valores fuera de la diagonal representan errores de clasificación. El uso de las matrices promedio puede permitir identificar patrones con el fin de comprender dónde y por qué el modelo podría estar fallando. Se han representado las matrices de confusión promedio de los modelos con los que se ha obtenido la mayor precisión multiclase y la mejor kappa de Cohen, tal y como se indicaba en las tablas anteriores. En las figuras 8 y 9 se ilustra la clasificación multiclase de 5 clases antes y después de la aplicación de un FCBF.

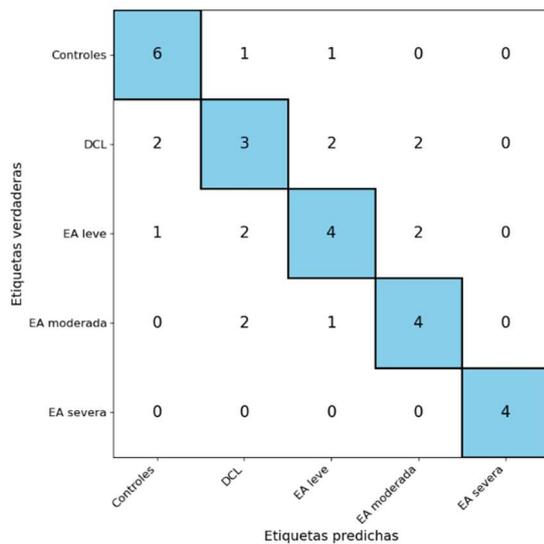


Figura 8 Matriz de confusión promedio de clasificación de 5 clases sin aplicar FCBF. Se obtuvo usando el modelo de ML *XGBoost* y se obtuvo tanto la mejor kappa de Cohen como la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=5$.

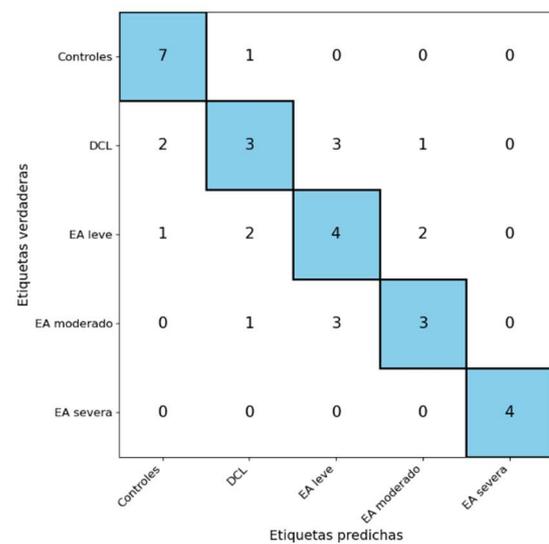


Figura 9: Matriz de confusión promedio de clasificación de 5 clases después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting* y se obtuvo tanto la mejor kappa de Cohen como la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=5$.

En cuanto a la clasificación multiclase de 3 clases, en las figuras 10 y 11 se muestran las matrices de confusión promedio de los modelos con los que se ha obtenido la mayor precisión multiclase y la mejor kappa de Cohen, respectivamente, antes de aplicar FCBF. De la misma manera, las figuras 12 y 13 ilustran las matrices de confusión promedio de los modelos con los que se han obtenido las mejores métricas después de aplicar un FCBF.

Por otro lado, en las figuras 14, 15, 16 y 17 se visualizan las matrices de confusión promedio de las matrices de confusión promedio de los modelos con los que se ha obtenido la mayor precisión multiclase y la mejor kappa de Cohen de la clasificación binaria de controles contra todos antes y después de aplicar un FCBF. Por último, en las figuras, 18, 19, 20 y 21 se observan las matrices de confusión promedio con los que se han obtenido las mejores métricas en la clasificación binaria de EA contra todos antes y después de aplicar un FCBF.

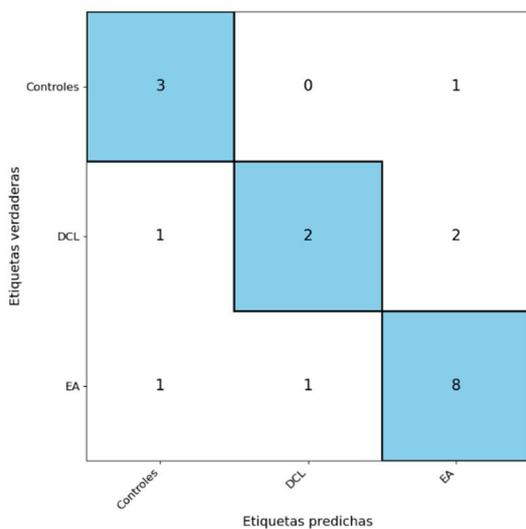


Figura 10: Matriz de confusión promedio de clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Random Forest*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

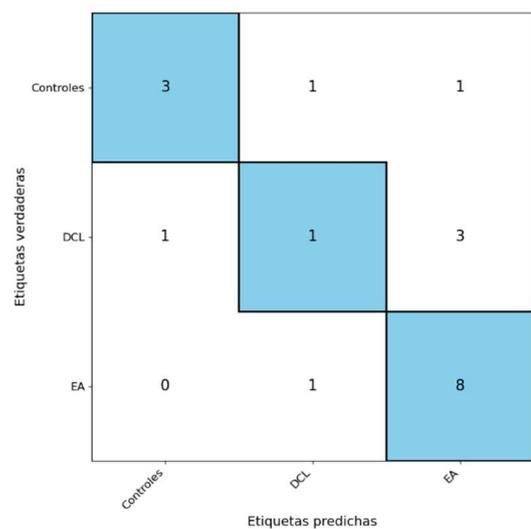


Figura 11: Matriz de confusión promedio de clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

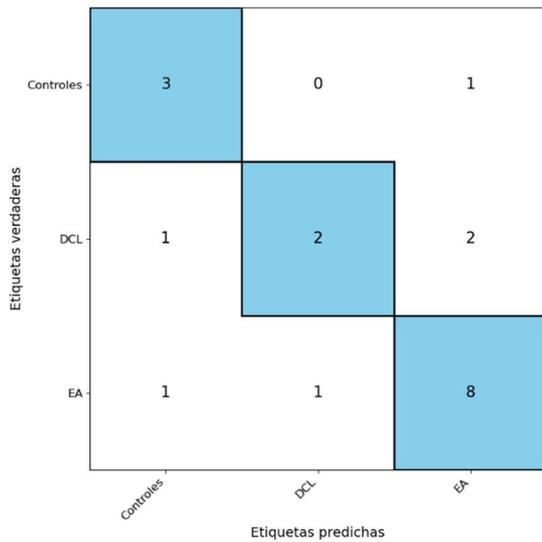


Figura 12: Matriz de confusión promedio de clasificación de 3 clases después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Random Forest*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

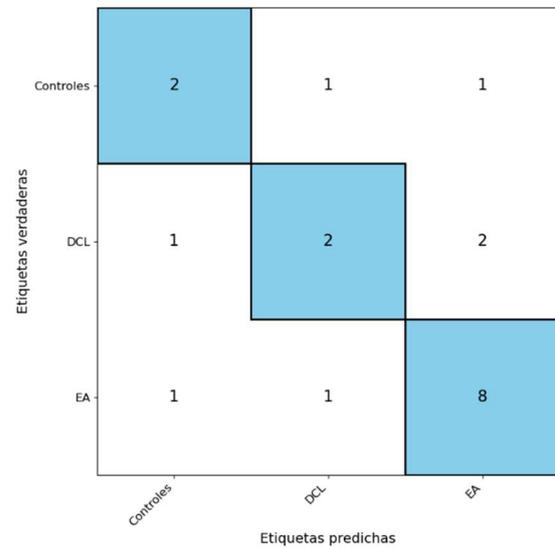


Figura 13: Matriz de confusión promedio de clasificación de 3 clases después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *XGBoost*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

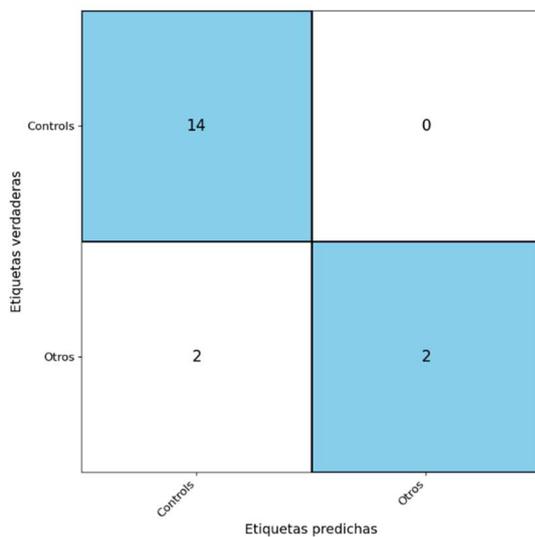


Figura 14: Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de los controles contra todos antes de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *XGBoost*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

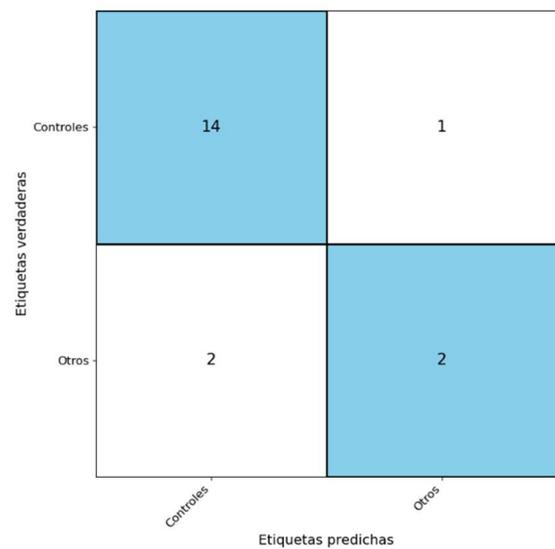


Figura 15: Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de los controles contra todos antes de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

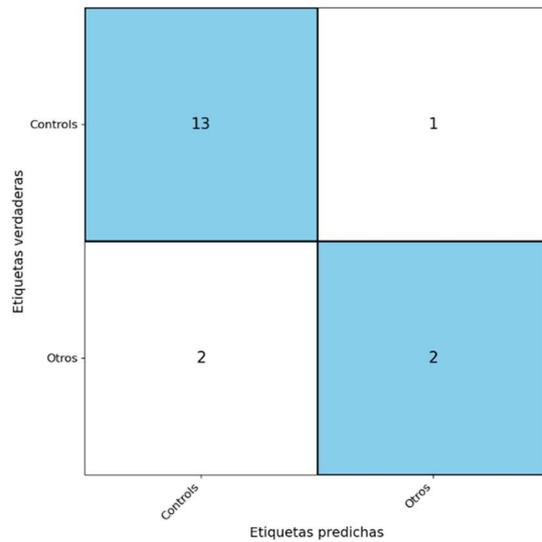


Figura 16: Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de los controles contra todos después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Random Forest*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

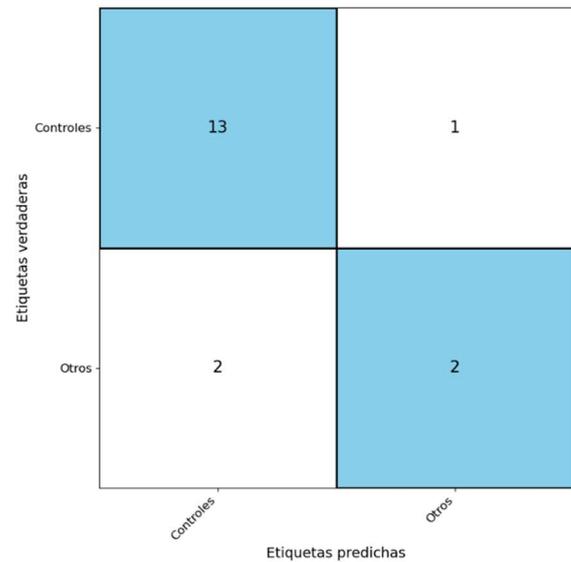


Figura 17: Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de los controles contra todos después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

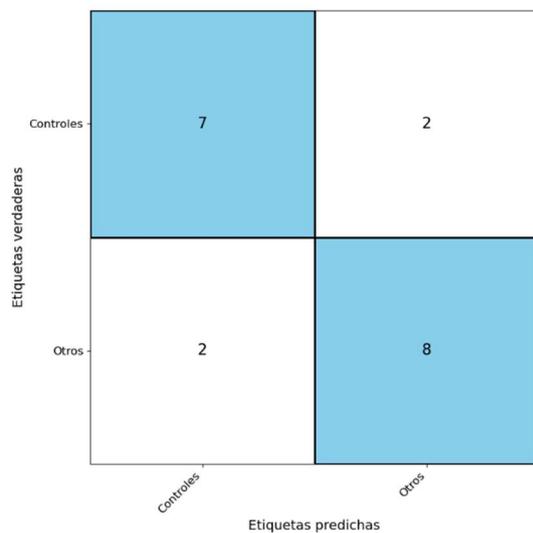


Figura 18: Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de EA contra todos antes de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

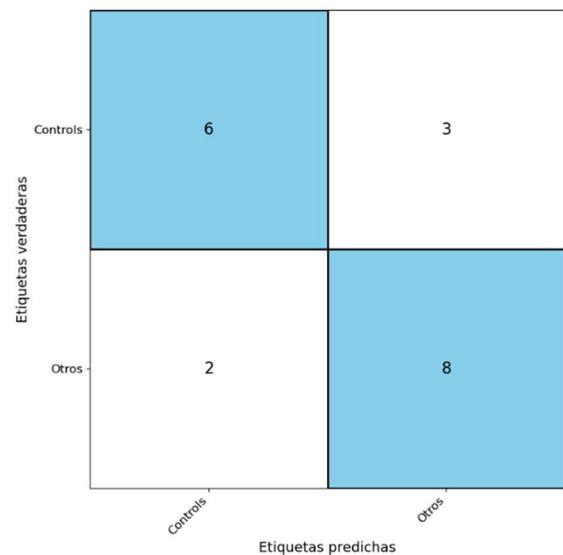


Figura 19: Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de EA contra todos antes de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *XGBoost*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

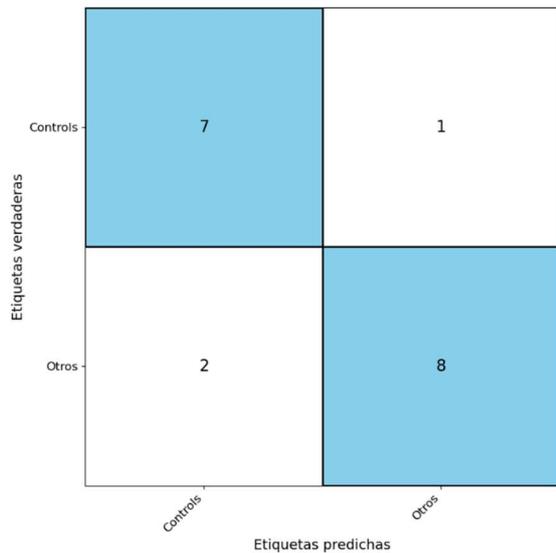


Figura 20: Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de EA contra todos después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *LDA*. Se obtuvo la mejor precisión multiclase. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

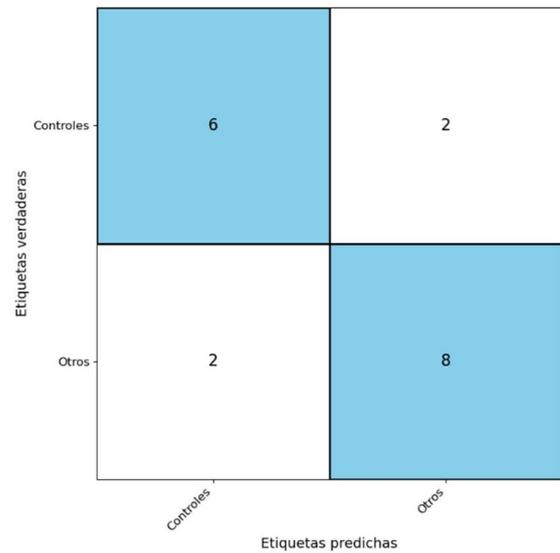


Figura 21: Matriz de confusión promedio de la clasificación binaria de EA contra todos después de aplicar FCBF. Se obtuvo usando el clasificador *Gradient Boosting*. Se obtuvo la mayor kappa de Cohen. Se empleó un *k-fold* con $k=10$.

6.3. Interpretación SHAP de los modelos

Se ha generado un resumen visual utilizando SHAP para interpretar el rendimiento de los clasificadores que obtuvieron las mejores métricas en la clasificación multiclase de 5 y 3 clases, tanto con FCBF como sin él. Este gráfico muestra cómo cada característica influye en las predicciones del modelo, permitiendo comparar la importancia de las características y el impacto de la selección de características en el rendimiento general.

Para la clasificación multiclase de 5 clases sin aplicar FCBF, para los modelos seleccionados anteriormente se ha aplicado SHAP y se han obtenido las características más relevantes como se muestra en la Figura 24. De igual manera, para la clasificación multiclase de 3 clases sin aplicar FCBF, las características más influyentes en la clasificación se observan en las figuras 25 y 26 respectivamente.

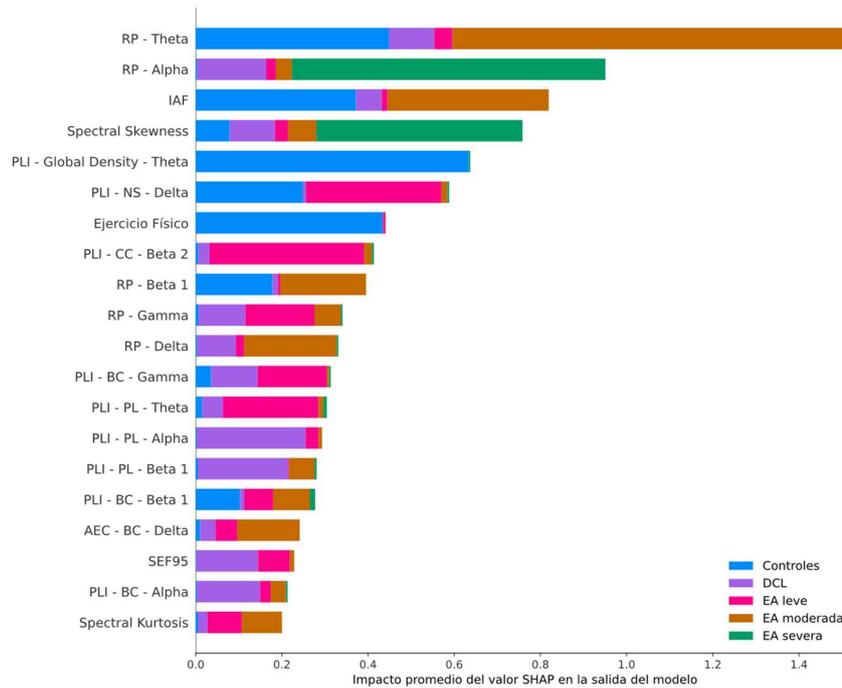


Figura 22: Resumen de las características seleccionadas con el modelo *XGBoost*. Con este modelo de ML se obtuvo la mayor precisión multiclase y la mayor kappa de cohen en la clasificación de 5 clases sin aplicar FCBF.

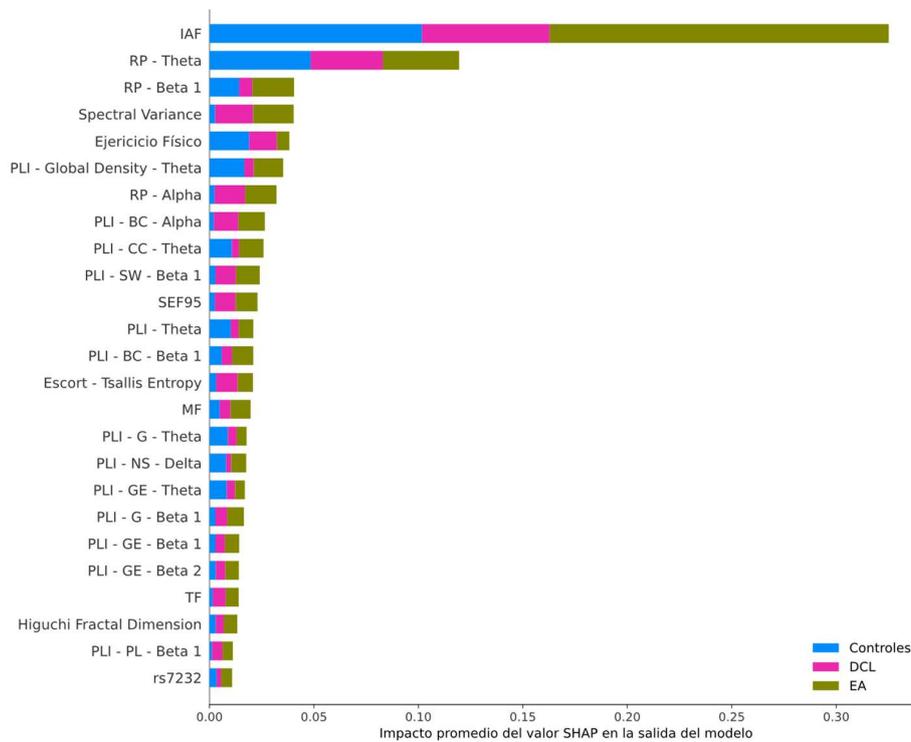


Figura 23: Resumen de las características seleccionadas con el modelo *Random Forest*. Con este modelo de ML se obtuvo la mayor precisión multiclase en la clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF.

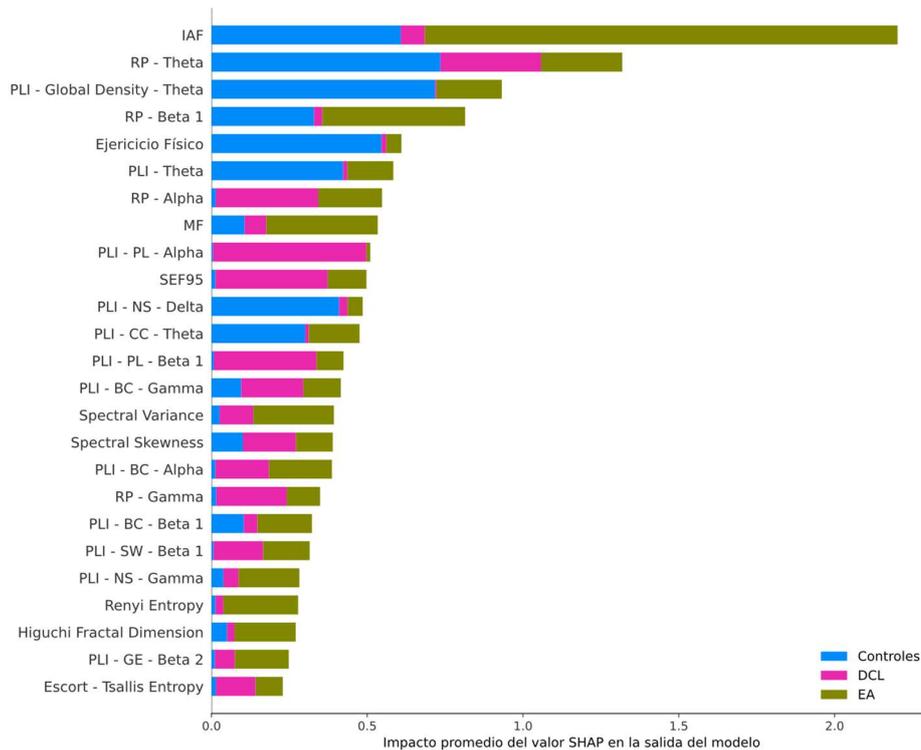


Figura 24: Resumen de las características seleccionadas con el modelo *Gradient Boosting*. Con este modelo de ML se obtuvo la mayor kappa de cohen en la clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF

Para clasificación multiclase de 5 clases aplicando FCBF, la mejor precisión multiclase y la mejor kappa de Cohen se obtuvo con el modelo ML *Gradient Boosting* y las características que más influyeron en la clasificación se muestran en la figura 27. Para la clasificación multiclase de 3 clases aplicando FCBF, la mejor precisión multiclase se obtuvo con el modelo *Random Forest* mientras que la mejor kappa de Cohen se obtuvo tanto con el algoritmo *Gradient Boosting* como con el algoritmo *XGBoost*. En las figuras 28, 29 y 30 se pueden visualizar las características que tuvieron un mayor impacto en la decisión del clasificador para separar las distintas clases propuestas.

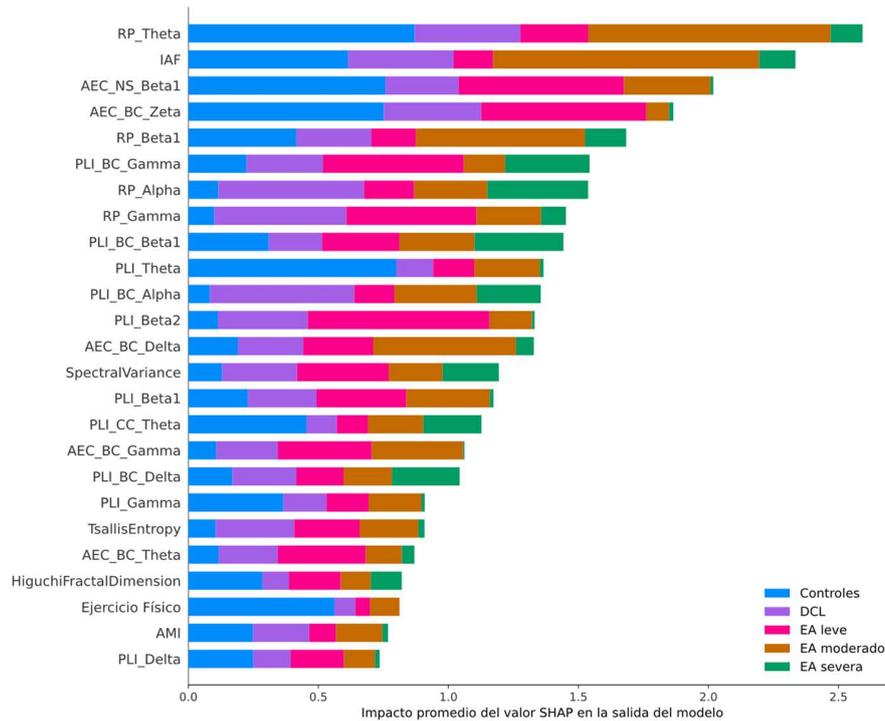


Figura 25: Resumen de las características seleccionadas con el modelo *Gradient Boosting*. Con este modelo de ML se obtuvo la mayor precisión y kappa de cohen en la clasificación de 5 clases aplicando FCBF

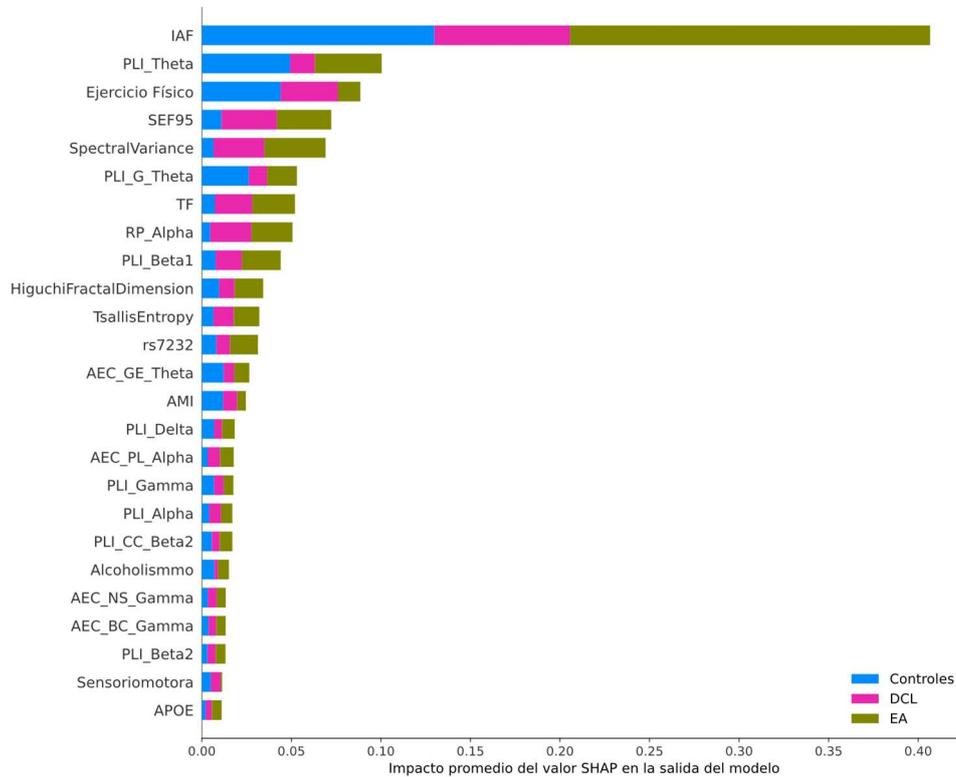


Figura 26: Resumen de las características seleccionadas con el modelo *Random Forest*. Con este modelo de ML se obtuvo la mayor precisión multiclase en la clasificación de 3 clases aplicando FCBF

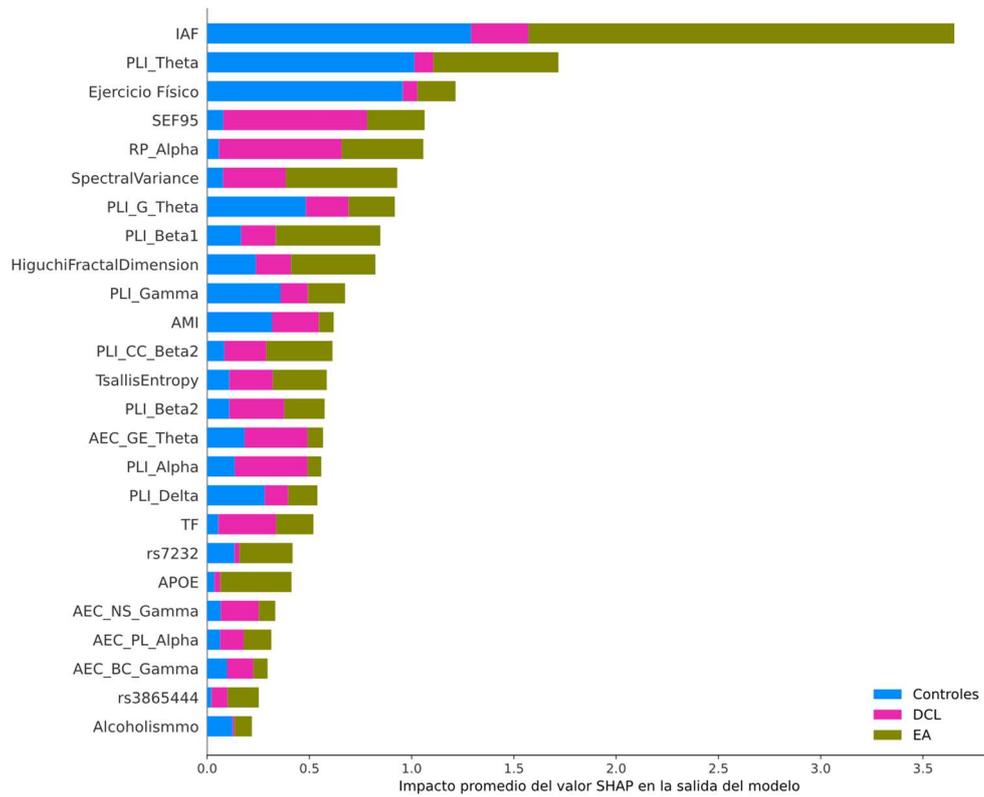


Figura 27: Resumen de las características seleccionadas con el modelo *Gradient Boosting*. Con este modelo de ML se obtuvo la mayor kappa de cohen (junto a *XGBoost*) en la clasificación de 3 clases aplicando FCBF.

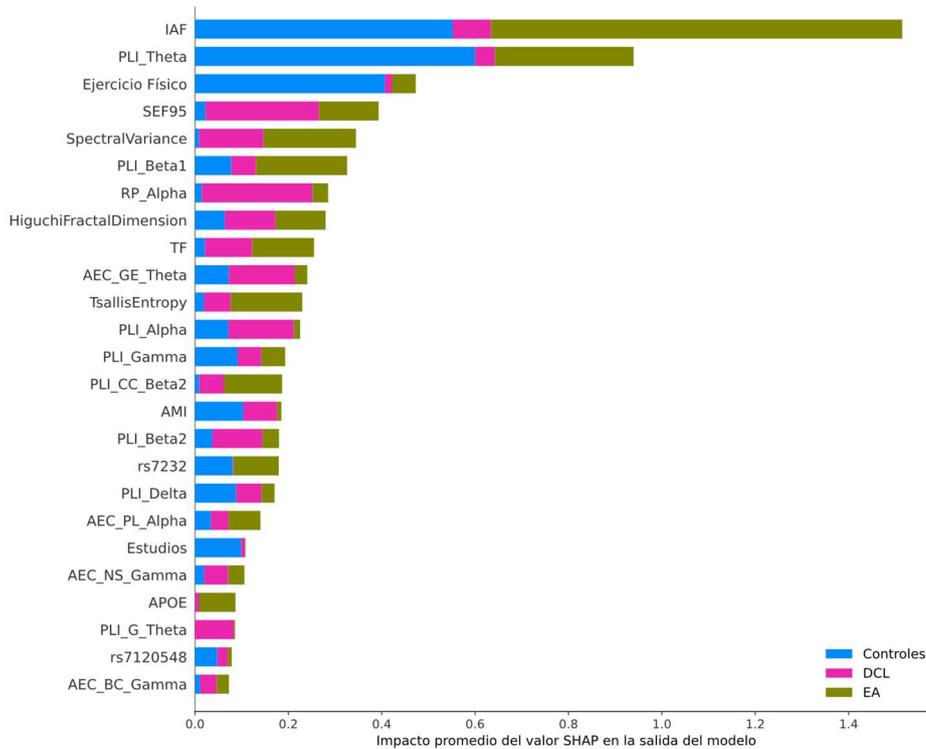


Figura 28: Resumen de las características seleccionadas con el modelo *XGBoost*. Con este modelo de ML se obtuvo la mayor kappa de cohen (junto a *Gradient Boosting*) en la clasificación de 3 clases aplicando FCBF.

6.4. Descifrando la huella fisiopatológica de la EA

La obtención de la huella fisiopatológica de la EA es fundamental para mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes, para así poder desarrollar estrategias diagnósticas más efectivas. En este contexto, se han seleccionado características claves para construir y representar esta huella a partir del impacto promedio de los valores SHAP en la salida del modelo de ML. Estas características incluyen variables sociodemográficas, genéticas y aquellas extraídas de EEG. La elección de estas características no es arbitraria; se han seleccionado con base en su relevancia para la clasificación de la enfermedad, utilizando el modelo de ML que mostró la mayor kappa de Cohen, un indicador robusto de la precisión del modelo. Además, para asegurar una comprensión exhaustiva de la enfermedad, se han generado diferentes huellas fisiopatológicas para escenarios de clasificación tanto de 5 como de 3 clases, considerando también la aplicación o no del método de selección de características (FCBF). Dichas huellas se pueden observar a continuación en las figuras 31,33,33 y 34.

La utilización combinada de una gran cantidad de datos biomédicos, como los empleados en el presente trabajo, es capaz de representar una huella global que refleja las alteraciones patológicas de una manera directa, intuitiva y holística.

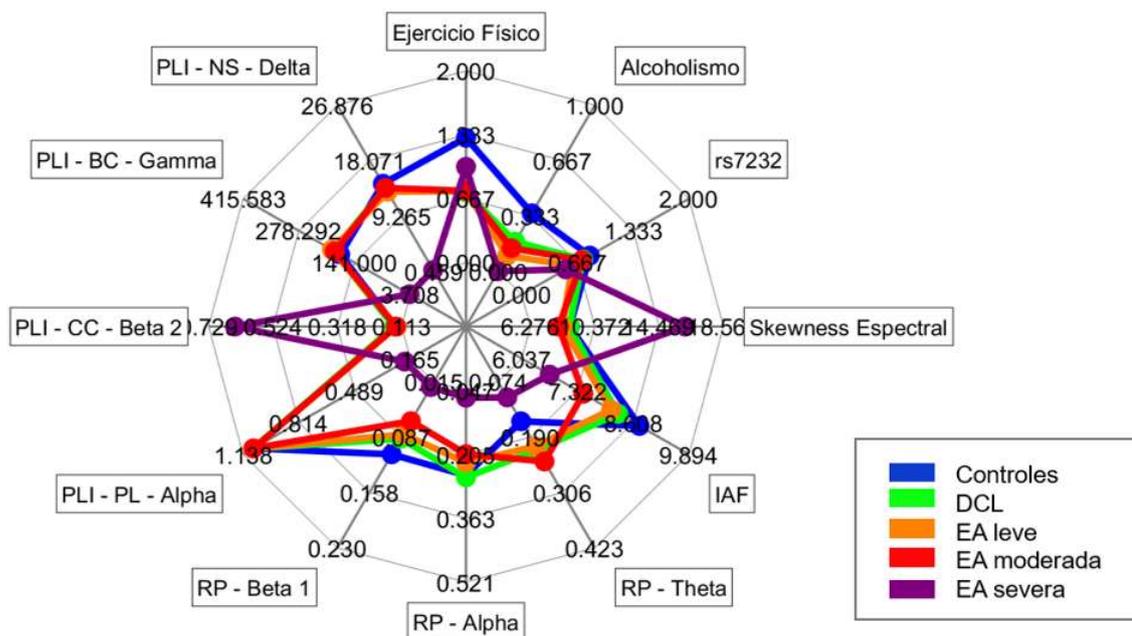


Figura 29: Huella fisiopatológica de la enfermedad. Se obtuvo a partir del impacto promedio del valor SHAP en la salida del modelo *XGBoost* aplicado a la clasificación de 5 clases sin usar FCBF.

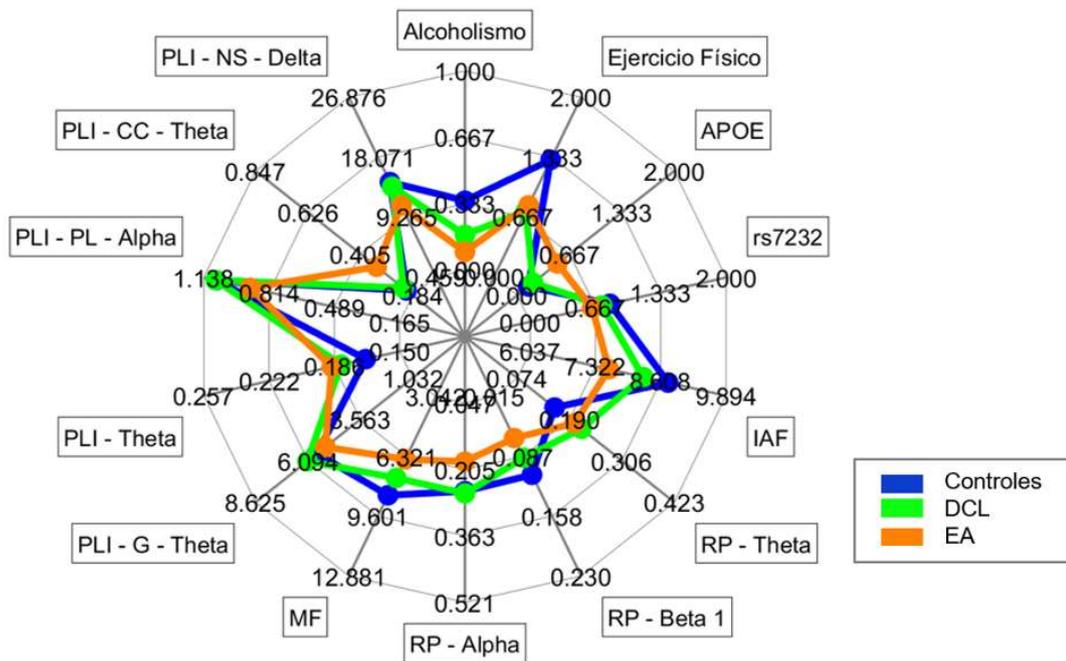


Figura 30: Huella fisiopatológica de la enfermedad. Se obtuvo a partir del impacto promedio del valor SHAP en la salida del modelo *Gradient Boosting* aplicado a la clasificación de 3 clases sin usar FCBF.

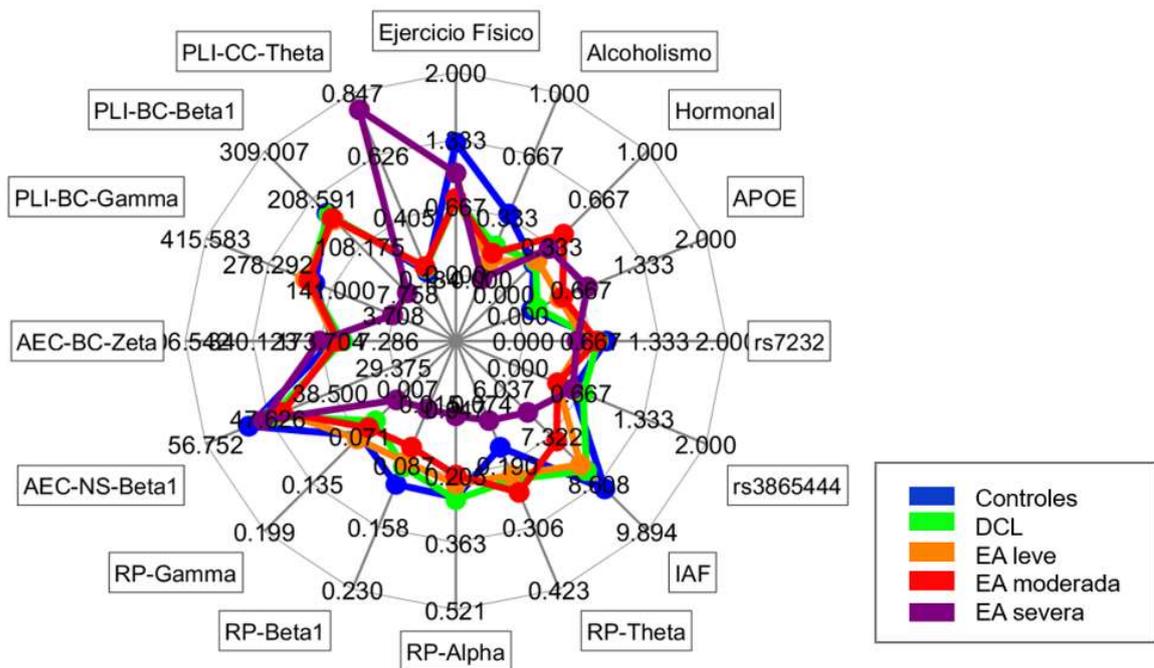


Figura 31: Huella fisiopatológica de la enfermedad. Se obtuvo a partir del impacto promedio del valor SHAP en la salida del modelo *Gradient Boosting* aplicado a la clasificación de 5 usando FCBF.

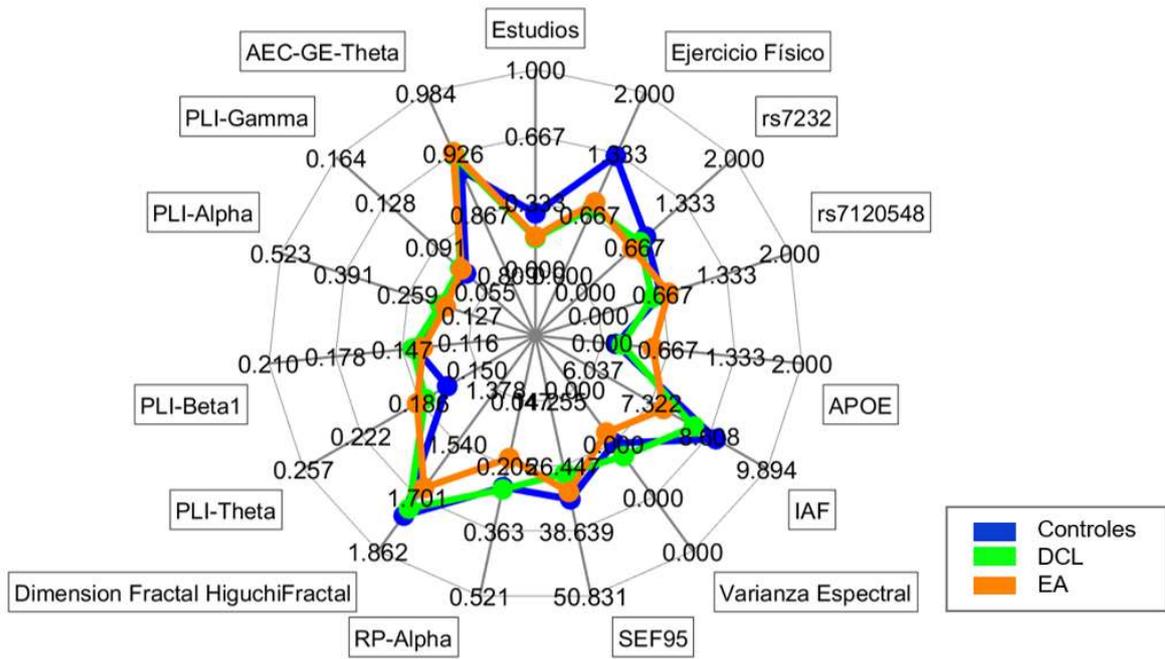


Figura 32: Huella fisiopatológica de la enfermedad. Se obtuvo a partir del impacto promedio del valor SHAP en la salida del modelo *XGBoost* aplicado a la clasificación de 3 usando FCBF.

Capítulo 7

Discusión y limitaciones

7.1.	Introducción.....	85
7.2.	Clasificación.....	85
7.3.	Interpretación de la huella fisiopatológica	89
7.4.	Limitaciones	92

7.1. Introducción

La EA es una patología neurodegenerativa que causa alteraciones cognitivas, funcionales y conductuales, siendo la forma más común de demencia y con gran impacto socioeconómico en países industrializados. Antes de los síntomas graves, los pacientes suelen pasar por una fase de DCL, considerada un estado prodrómico de la EA. A medida que avanza, la capacidad cognitiva se deteriora progresivamente, afectando severamente la vida diaria del paciente. Resulta esencial analizar estas patologías considerando los factores genéticos, clínicos y neurofisiológicos implicados.

En este TFG se ha implementado un enfoque innovador que combina modelos de ML con técnicas de XAI para clasificar y analizar el DCL y los distintos estadios de la EA. Nuestro enfoque no solo desglosa el rendimiento del modelo según las características de entrada, sino que también proporciona una comprensión detallada de cómo el modelo interpreta la información heterogénea para identificar cada fase de la enfermedad. Esta aproximación representa un avance significativo en la comprensión de la huella fisiopatológica de la enfermedad, siendo de los primeros en ofrecer una interpretación tan detallada en este contexto.

La primera sección del penúltimo capítulo de esta memoria se enfoca en discutir los resultados obtenidos en la clasificación multiclase. En el segundo apartado se realiza una descripción de la huella fisiopatológica de la enfermedad. Por último, se comparan estos hallazgos con estudios previos de la literatura y se exponen las limitaciones del presente trabajo.

7.2. Clasificación

En este estudio se utilizaron diversos algoritmos de aprendizaje automático para realizar la clasificación multiclase tanto de 3 como de 5 clases, evaluando su rendimiento en términos de precisión multiclase y la métrica kappa de Cohen. Estos resultados se obtuvieron con y sin la aplicación de la técnica de selección de características FCBF. En general, los algoritmos que ofrecieron los mejores resultados fueron *XGBoost*, *Random Forest* y *Gradient Boosting*, aunque el rendimiento varió según la cantidad de clases y si se aplicó o no FCBF.

Como se ilustra en las tablas 6 y 7 de la sección 6.2, para la clasificación de 5 clases sin aplicar FCBF, el algoritmo *XGBoost* mostró el mejor rendimiento. Dicho clasificador, como se detalló en la sección 4.2, es capaz de manejar grandes conjuntos de datos complejos de manera eficaz y debido a su técnica de *boosting*, que combina múltiples árboles de decisión para corregir errores anteriores y mejorar la precisión del modelo. Además, este clasificador ha demostrado ser especialmente eficaz en comparación con otros modelos de ML en tareas de clasificación multiclase, tal como se destaca en el estudio de (Chen and Guestrin, 2016), donde se subraya la efectividad de *XGBoost* para este tipo de tareas. Sin embargo, al aplicar FCBF, *Gradient Boosting* sobresalió con una precisión multiclase de 60.77% y una kappa de Cohen de 0.51. Este resultado puede ser debido a la naturaleza del propio algoritmo, que se beneficia de la reducción de dimensionalidad proporcionada por FCBF. *Gradient Boosting* trabaja construyendo modelos de manera secuencial, donde cada modelo intenta corregir los errores del anterior. Al aplicar FCBF, se eliminan características irrelevantes, lo que reduce el ruido en los datos y permite que el clasificador se centre en las características más significativas.

Por otro lado, en la clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF, *Random Forest* sobresalió en términos de precisión multiclase. Este buen rendimiento puede atribuirse a su gran robustez frente al sobreajuste, lo que lo hace especialmente adecuado en *datasets* donde el número de clases es menor, como en este caso de 3 clases. Con menos clases es más probable que las clases estén mejor separadas en el espacio de características, lo que permite a *Random Forest* crear árboles de decisión que son muy precisos sin sobreajustarse a los datos de entrenamiento. Según (Breiman, 2001), se destaca que *Random Forest* tiende a ser más efectivo en problemas donde las características tienen relevancia variada y cuando las clases no son extremadamente desequilibradas, lo que concuerda con nuestros resultados. Con la aplicación de FCBF, la mejor precisión multiclase se mantuvo con *Random Forest*, mientras que *Gradient Boosting* y *XGBoost* obtuvieron la mejor kappa de Cohen. Se puede sugerir que la selección de características a través de FCBF permite a estos algoritmos maximizar el uso de las variables más influyentes, mejorando así el rendimiento global del modelo.

Por otro lado, se observa que las métricas estudiadas tienden a ser más elevadas en la clasificación con 3 clases que con 5 clases. La menor complejidad en la clasificación con 3 clases facilita una mejor separación entre ellas, lo que reduce la probabilidad de

errores de clasificación. Con menos clases, el modelo tiene menos opciones a considerar al hacer su predicción, lo que conduce a una mayor precisión y concordancia con las etiquetas reales. A medida que aumenta el número de clases, el problema resulta más desafiante para el modelo y se ve reflejado en las métricas de rendimiento.

También se observó que la aplicación de FCBF no siempre mejoró significativamente los resultados, y en algunos casos, incluso los empeoró. Esto podría deberse a que FCBF elimina características que, aunque no están fuertemente correlacionadas con la etiqueta correspondiente a su clase de forma individual, pueden estar capturando interacciones complejas entre variables que son importantes para la clasificación. Este fenómeno ha sido reportado en la literatura. Según el estudio de (Bolón-Canedo *et al.*, 2015), la eliminación de características puede reducir el rendimiento en situaciones donde la información proporcionada por estas es no lineal o compleja. Por lo tanto, la ligera disminución en la precisión o en la kappa de Cohen al aplicar FCBF podría deberse a la pérdida de esta información compleja.

Por último, las clasificaciones binarias mostraron que en la comparación "EA contra todos" se obtuvieron valores de precisión y kappa de Cohen más bajos que en la clasificación "controles contra todos". Esto puede explicarse por varias razones. En primer lugar, el grupo de controles es generalmente más homogéneo, compuesto por individuos sin patologías neurológicas, lo que facilita la identificación de patrones claros que los separan del resto de las clases. Asimismo, la homogeneidad permite a los modelos de clasificación distinguir con mayor precisión entre los controles y las demás categorías, resultando en métricas de rendimiento más elevadas. Sin embargo, cuando se trata de "EA contra todos", la tarea es más compleja porque los pacientes con DCL presentan síntomas que pueden superponerse con los de EA, dificultando la clasificación. Además, el desbalance en la cantidad de sujetos entre controles y los demás grupos puede sesgar el modelo hacia la clase mayoritaria (controles), mejorando así el rendimiento en esa clasificación. Estudios previos han demostrado que la clasificación en contextos donde las clases tienen características más sutiles y menos definidas suele resultar en un rendimiento inferior del modelo, especialmente cuando se comparan con clases más claramente diferenciadas, como en el caso de "controles contra todos" (Kumar *et al.*, 2024).

Existen otros estudios que aplican algoritmos de aprendizaje automático para la clasificación de la demencia. Por ejemplo, Pusil *et al.* (2019) utilizaron conectividad funcional dinámica basada en MEG y aplicaron un análisis de componentes principales para diferenciar entre MCI estático y MCI progresivo. Los resultados obtenidos fueron: sensibilidad del 92.00%, especificidad del 93.00% y precisión del 96.00%. Asimismo, Puri *et al.* (2022) analizaron la discriminación entre individuos sanos y pacientes con EA utilizando entropía espectral, complejidad de Kolmogorov y una combinación de ambas métricas como variables de entrada para un clasificador SVM, alcanzando precisiones del 90.80% al 95.60%, y una F1 del 90.70%. En nuestro trabajo, el uso de SHAP para evaluar la relevancia de las características permitió no solo obtener buenas precisiones, sino también interpretar los resultados, lo cual añade valor sobre enfoques más tradicionales. Pirrone *et al.* (2022) emplearon diferencias de potencia absoluta en el EEG para diferenciar entre controles, DCL y EA, utilizando k-nearest neighbors (KNN) como técnica de clasificación. Aunque lograron una buena sensibilidad y especificidad (83.00% y 86.00%, respectivamente), nuestros resultados con *Gradient Boosting* y *Random Forest* también mostraron una capacidad robusta para la clasificación, destacándose especialmente en la clasificación multiclase. Por otro lado, Lan (2024) investigó la clasificación de EA y DCL utilizando una combinación de datos clínicos, biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR) y alelos *ApoE4*. Este estudio empleó una variedad de clasificadores. A nivel de datos, se podría decir que es de los más similares a nuestro enfoque, pero no emplean XAI para dar interpretabilidad a los resultados de la clasificación. Por último, cabe mencionar a Ding *et al.* (2022) ya que aplicaron *Random Forest* sobre señales EEG para clasificar, logrando sensibilidades y especificidades en torno al 57.14% y 62.83%. En comparación, nuestra metodología alcanzó resultados más altos tanto en clasificación de 5 clases como de 3, posicionándose como una metodología robusta e innovadora en comparación a la literatura actual.

Finalmente, en comparación con las técnicas utilizadas en estudios anteriores, nuestro enfoque se diferencia al proporcionar una clasificación más exhaustiva en múltiples clases, integrando tanto datos EEG como genéticos y sociodemográficos, y utilizando SHAP para garantizar la interpretabilidad del modelo, algo que resulta fundamental para su aplicación clínica. Además, la mayoría de los estudios en la literatura se centran en el uso de EEG, mientras que nosotros hemos empleado una combinación de datos biomédicos heterogéneos para una comprensión más profunda de la EA y el DCL.

7.3. Interpretación de la huella fisiopatológica

Como se ha indicado anteriormente, la caracterización de las huellas fisiopatológicas de la EA permite una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y su progresión. Este análisis es fundamental para mejorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas. Las figuras presentadas en la sección 6.4 proporcionan una visualización clara de estas huellas, derivadas del impacto promedio del valor SHAP en las salidas de diferentes modelos de ML.

En la figura 31, destacan varios parámetros derivados del EEG y variables genéticas que juegan un papel esencial en la clasificación de los estadios de la EA. Uno de los parámetros más relevantes es la IAF, que aparece como un factor determinante en la clasificación de los pacientes. La IAF se ha asociado tradicionalmente con la eficiencia de la actividad cortical; su disminución progresiva, observada en pacientes con EA más severa, es indicativa del enlentecimiento de la actividad cerebral (Li *et al.*, 2023). Se podría decir que este parámetro refleja muy bien la dinámica de la EA y su progresión, capturando los cambios en la actividad neuronal que acompañan al deterioro cognitivo. También cabe destacar que la variable RP-Zeta disminuye a medida que progresa la EA. Esto podría estar relacionado con una disminución en la actividad cognitiva y en la capacidad del cerebro para mantener conexiones neuronales efectivas. La disminución podría reflejar una desconexión progresiva en las redes neuronales involucradas en las funciones cognitivas, alineándose con el deterioro en la conectividad que es característico de las etapas avanzadas de la EA (Scheijbeler *et al.*, 2023). Por último, llama especialmente la atención el elevado valor de PLI-CC-Beta 2 en pacientes con EA severa, que supera considerablemente incluso al observado en pacientes con EA moderada. Este aumento podría reflejar una reorganización funcional del cerebro, donde la conectividad en la banda beta 2, que normalmente se reduce en etapas iniciales de la EA, muestra una recuperación o reorganización compensatoria en fases avanzadas. El fenómeno se podría relacionar con un intento del cerebro por mantener la funcionalidad cognitiva a pesar de la progresión de la enfermedad. Estudios previos han demostrado que, en la EA, los patrones de conectividad funcional se reestructuran conforme avanza la enfermedad, especialmente en las bandas de frecuencia más altas (Engels *et al.*, 2015).

En cuanto a los factores genéticos, el SNP rs7232 emerge como uno de los marcadores más significativos. Este SNP se encuentra en el gen SORL1, que está

involucrado en el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP). Alteraciones en este gen han sido asociadas con un mayor riesgo de desarrollar EA debido a su papel en la formación y aclaramiento de placas amiloides, una de las principales características patológicas de la enfermedad (Andersen *et al.*, 2016).

Por último, en cuanto a las variables sociodemográficas, el único parámetro que destaca es el ejercicio físico. La actividad física regular se ha asociado con mejoras en la salud cerebral, incluyendo el aumento de la circulación sanguínea, la reducción de la inflamación y la promoción de factores neurotróficos, lo que ayuda a mantener la función cognitiva en pacientes con EA (Kaur and Ng, 2023). En particular, el ejercicio puede contribuir a la reducción de la acumulación de placas beta-amiloides, así como ayudar en la neuroprotección y mejorar la plasticidad sináptica (Kaur and Ng, 2023).

En la figura 32 se observa la huella fisiopatológica creada para la clasificación de 3 clases sin aplicar FCBF. Al igual que en la figura 31, el IAF disminuye según progresa la enfermedad, siendo uno de los parámetros que mejor refleja visualmente la EA. Otras de las variables de EEG que han sido fundamentales a la hora de clasificar a los pacientes son la MF y la RP-Beta 1. Se observa que ambas variables son mayores en los controles, disminuye en pacientes con DCL y disminuye aún más en los pacientes con EA. A medida que la EA progresa, hay un desplazamiento de la actividad cerebral hacia frecuencias más bajas. Este cambio se debe a la pérdida de neuronas y a la disfunción sináptica, que son características fundamentales de la EA. Las frecuencias más bajas, como las ondas zeta y delta, tienden a dominar el EEG en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que se refleja en una disminución de la MF (Chen *et al.*, 2023). En pacientes con DCL, que es considerado un estado prodrómico de la EA, ya se empieza a notar un desplazamiento hacia frecuencias más bajas, aunque menos pronunciado que en la EA, lo que explica por qué la MF en DCL es menor que en los controles, pero mayor que en EA (Chen *et al.*, 2023).

En cuanto a las variables genéticas, en este caso *ApoE* se posiciona como una variable relevante para clasificar a los pacientes con EA. La mayor relevancia de este parámetro en las etapas más avanzadas de la EA sugiere que el deterioro asociado con *ApoE* podría estar relacionado con la gravedad de los síntomas y con la progresión de la enfermedad, consolidando su conocido rol de biomarcador clave en la predicción y progresión de la enfermedad.

Por último, en las figuras 33 y 34, los parámetros que más influyeron en la decisión del clasificador son bastante similares a las de las figuras anteriores. Sin embargo, la presencia de variables genéticas y sociodemográfica gana fuerza cuando se aplica FCBF antes de la aplicación del modelo de ML. En cuanto a las variables espectrales, resalta la importancia de la Varianza Espectral y el SEF95 como parámetros clave en la diferenciación de los estadios de la enfermedad. El SEF95, en particular, ha sido esencial para clasificar correctamente a los pacientes con DCL. Un aumento en estos parámetros puede estar relacionado con una mayor desorganización y pérdida de eficiencia en la actividad cortical, lo cual es característico en los pacientes con EA. Por otro lado, el SNP rs7120548 localizado en el gen *CLU*, aparece como un factor relevante. *CLU* está implicado en el transporte de lípidos y en la homeostasis de las proteínas amiloides, reforzando su importancia en la patogénesis de la EA. Asimismo, el SNP rs3865444 aparece en la huella. Este SNP se encuentra en el gen *CD33*, que se ha relacionado con procesos inflamatorios en el cerebro. Variantes en *CD33* están implicadas en la regulación de la respuesta inmunitaria del SNC, lo que podría influir en la progresión de la EA a través de la modulación de la neuroinflamación. Por último, en la figura 33, destaca la variable hormonal, ya que es significativamente más alta en pacientes con EA grave y disminuye en aquellos con DCL y aún más en los controles. Esta tendencia podría estar relacionada con la desregulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), que es más pronunciada en las etapas avanzadas de la enfermedad (Milligan Armstrong *et al.*, 2021). A medida que la EA progresa, se incrementa la producción de hormonas del estrés, como el cortisol, en respuesta al estrés neurodegenerativo. Esta respuesta compensatoria podría explicar por qué los niveles hormonales son más altos en los pacientes con EA grave, mientras que en los pacientes con DCL y controles, donde el estrés neurodegenerativo es menos intenso, estos niveles son más bajos (Milligan Armstrong *et al.*, 2021).

En todas las huellas analizadas, se observa una tendencia clara: las variables derivadas del EEG tienen un impacto mucho más significativo en la clasificación de los diferentes estadios de la EA y DCL en comparación con las variables genéticas y sociodemográficas (a excepción del ejercicio físico). Esta mayor influencia de las características EEG, como la IAF, la RP-Zeta y el PLI, refleja la capacidad de estas variables para captar cambios específicos y sutiles en la actividad cortical que son directamente relevantes para el estado neurofisiológico del cerebro en la EA. Mientras que las variables genéticas como el SNP rs7232 y las características sociodemográficas,

como el tabaquismo y el alcoholismo, muestran cierto grado de relevancia, su influencia en la clasificación es considerablemente menor. Esto sugiere que, aunque estos factores pueden contribuir al riesgo o la progresión de la EA, no capturan tan bien los cambios dinámicos y específicos del cerebro que son detectables a través del EEG.

En la literatura, existen diversas metodologías que también han sido empleadas para obtener huellas fisiopatológicas en la enfermedad de la EA, utilizando datos neurofisiológicos y sociodemográficos similares a los aquí presentados. Por ejemplo, algunos estudios utilizan enfoques integradores con técnicas como MEG y electroencefalografía EEG para explorar las alteraciones inducidas por la EA. Estos trabajos se centran en la relación entre niveles de activación local y la conectividad global, proporcionando una perspectiva más holística sobre los cambios funcionales en el cerebro. Un ejemplo destacado es el trabajo de (Gutiérrez-de Pablo *et al.*, 2024). En este estudio, se utilizaron redes de asociación para analizar la organización neurofisiológica en pacientes con EA, mostrando una disminución de la complejidad de las redes.

El estudio de (Maturana-Candelas *et al.*, 2021), examina la relación entre variantes genéticas de riesgo en los genes *PICALM* y *CLU* y su impacto en la actividad EEG en la banda beta. Estos hallazgos sugieren que las variantes genéticas vinculadas a la EA influyen en la actividad cerebral, lo que refuerza la importancia de las interacciones entre genética y neurofisiología en la progresión de la enfermedad. Ambos estudios destacan el valor de integrar múltiples niveles de datos, proporcionando un enfoque más completo que permite caracterizar la EA.

7.4. Limitaciones

Los resultados obtenidos en el presente TFG al igual que su discusión se encuentran sujetos a una serie de limitaciones que deben ser tenidas en cuenta y que se citan a continuación.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que se trata de un estudio *cross-sectional*, lo que significa que los datos se han recolectado en un único punto temporal. Este enfoque que se ha adoptado limita en gran medida nuestra capacidad para observar la evolución de la huella neuropatológica a lo largo del tiempo y para establecer relaciones causales entre las variables estudiadas y la progresión de la enfermedad. Al

contar únicamente con una "instantánea" de los sujetos en un momento determinado, no es posible capturar las dinámicas y cambios que podrían ocurrir en la trayectoria de la enfermedad.

Por otro lado, el estudio se realizó con un número relativamente pequeño de sujetos y se basó en una única base de datos. Este hecho podría reducir la capacidad de generalización de los resultados obtenidos, particularmente en lo que respecta a la inclusión de sujetos con diferentes grados de severidad de la enfermedad. En particular, contamos con un número bajo de pacientes con EA severa, lo que se debe en gran parte a la dificultad para registrar EEG en este grupo, dada su condición clínica avanzada. Esta limitación podría afectar la representatividad de los resultados, sobre todo en los estadios más avanzados de la enfermedad.

En tercer lugar, las medidas de EEG han predominado en comparación con otros tipos de datos biomédicos. Aunque esto ha permitido una evaluación detallada de la actividad neurofisiológica, la base de datos también incluye información genética y sociodemográfica que podría haber sido subrepresentada en comparación con la gran cantidad de variables de EEG disponibles. Esta disparidad en la cantidad de datos podría dificultar una comprensión más completa de la enfermedad, ya que la combinación equilibrada de múltiples tipos de datos biomédicos proporcionaría una visión más holística de los factores que influyen en la progresión de la EA.

Finalmente, aunque los modelos de ML han demostrado ser útiles para integrar una gran cantidad de parámetros que caracterizan diferentes propiedades y cambios inducidos por el desarrollo de DCL y EA, existen otras técnicas capaces de integrar los parámetros o de extraer otras características directamente de las señales de EEG. Las técnicas de *deep learning* podrían aportar una mayor relevancia al análisis, ofreciendo ventajas adicionales como la detección de patrones más complejos que podría no ser evidentes con métodos de ML y podrían superar a los modelos que se han empleado en este trabajo.

Capítulo 8

Conclusiones y líneas futuras

8.1.	Introducción.....	95
8.2.	Cumplimiento de los objetivos del Trabajo Fin de Grado	95
8.3.	Conclusiones	97
8.4.	Líneas Futuras	98

8.1. Introducción

Este capítulo final tiene por objetivo presentar los aspectos más destacados de este trabajo. Para ello, primero se evaluará el grado de cumplimiento de los objetivos expuestos al inicio del presente TFG. A continuación, se comentarán las principales conclusiones extraídas y se propondrán una serie de líneas futuras de investigación para trabajos posteriores.

8.2. Cumplimiento de los objetivos del Trabajo Fin de Grado

Dado que el diagnóstico de la EA es complejo, en parte debido al desconocimiento de los mecanismos cerebrales subyacentes, este TFG se ha centrado en estudiar la relación entre los diferentes factores que intervienen en el desarrollo del DCL y de la EA. Estos factores incluyen aspectos sociodemográficos, clínicos, fisiológicos y genéticos, y se han analizado a través de marcos integrativos capaces de proporcionar una interpretación clara de los parámetros del modelo. En particular, se ha seguido un enfoque de aprendizaje automático, que incluye el algoritmo SHAP para mejorar la explicabilidad del modelo y facilitar la identificación de huellas fisiopatológicas que puedan contribuir a un diagnóstico más temprano y preciso. Para la consecución de este objetivo, en el capítulo 1 se establecieron una serie de objetivos específicos. A continuación, se evaluará el grado de cumplimiento de estos.

- i. Se ha realizado una revisión exhaustiva de la literatura, consultando artículos científicos, libros especializados y tesis doctorales, lo que ha permitido comprender en profundidad los aspectos clave relacionados con la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del DCL y la EA. Esto ha contribuido a una mejor comprensión de cómo estos factores pueden estar interrelacionados en el desarrollo de la enfermedad.
- ii. Se ha realizado una búsqueda de información detallada que ha permitido explorar y analizar distintas técnicas de fusión de datos heterogéneos en el ámbito del análisis biomédico. Esta investigación se ha centrado en su potencial aplicabilidad

para combinar información clave relacionada con el DCL y la EA, ofreciendo así un marco útil para la integración de datos heterogéneos.

- iii. Se ha codificado la información sociodemográfica, clínica y genética de la base de datos, asegurando que todos los datos relevantes estén estructurados y listos para su análisis. Además, las señales de EEG proporcionadas han sido procesadas utilizando el software Matlab® para extraer las diferentes medidas electrofisiológicas empleadas en el estudio, permitiendo así una evaluación exhaustiva de los parámetros de interés.
- iv. Se ha implementado un método para integrar información biomédica heterogénea, con el objetivo de lograr una caracterización precisa de las diferentes etapas de la enfermedad. Para ello, se probaron distintos modelos de ML y se generaron matrices de confusión para evaluar cuál de ellos optimizaba mejor los resultados. Además, se repitió el proceso aplicando la técnica FCBF con el fin de mejorar la clasificación, tanto en la diferenciación de cinco clases como en la de tres clases.
- v. Se ha aplicado el algoritmo SHAP como parte de las técnicas XAI, lo que ha permitido desentrañar y facilitar la interpretación del modelo generado.
- vi. Se han generado y visualizado gracias al uso de Matlab las huellas fisiopatológicas de los diferentes grupos de sujetos, lo que ha permitido realizar comparaciones detalladas entre ellos.
- vii. Se han analizado los resultados obtenidos en el presente TFG, y se han discutido en relación con otros estudios existentes. Una vez discutidos los resultados, se han extraído las conclusiones del estudio. Seguidamente, se han presentado una serie de limitaciones, así como posibles líneas futuras de investigación.

Por lo tanto, se puede afirmar que los objetivos establecidos en este TFG han sido alcanzados de manera satisfactoria.

8.3. Conclusiones

Tras analizar los resultados obtenidos, se van a describir a continuación las conclusiones que se han obtenido. Son las siguientes:

1. Se ha logrado generar la huella neurofisiológica del DCL y de la EA integrando información biomédica heterogénea. Esta huella se construyó mediante la integración de múltiples parámetros derivados del EEG, variables sociodemográficas, clínica e información genética permitiendo caracterizar las características y cambios en la actividad cerebral inducidos por el desarrollo del DCL y la EA.
2. Los modelos de ML evaluados, en particular *XGBoost*, *Random Forest* y *Gradient Boosting*, demostraron un rendimiento superior en términos de kappa de Cohen, precisión multiclase, y otras métricas de clasificación en comparación con otros enfoques.
3. SHAP permitió identificar las variables más relevantes del modelo y generar huellas fisiopatológicas de la EA y el DCL. Gracias a SHAP, se ha podido determinar con precisión los parámetros más influyentes dentro de los modelos, lo que ha facilitado la creación de huellas neuropatológicas detalladas para la EA y el DCL.
4. La metodología propuesta podría ser útil en el diagnóstico de la EA y el DCL al superar el problema de la "caja negra" presente en muchas técnicas de clasificación: la aplicación de SHAP en este estudio ha permitido desentrañar el proceso de toma de decisiones de los modelos de ML, haciendo que estos sean más transparentes e interpretables. Esta claridad es esencial en el ámbito médico, donde es fundamental entender los factores que conducen a un diagnóstico, brindando así una herramienta robusta para mejorar la precisión diagnóstica en la práctica.

Gracias a la elaboración de este TFG, se ha profundizado en el conocimiento sobre la aplicación de técnicas de ML y SHAP para la clasificación de pacientes con diferentes etapas de la EA y el DCL, así como en la identificación de los factores y procesos involucrados en la aparición y en la progresión de la enfermedad.

8.4. Líneas Futuras

A continuación, se delinean una serie de líneas de investigación futuras orientadas a mejorar y/o mitigar las limitaciones identificadas en el presente trabajo.

En primer lugar, sería recomendable realizar un seguimiento longitudinal de los sujetos. Esto permitiría no solo capturar la evolución de la huella fisiopatológica a lo largo del tiempo, sino también identificar los cambios dinámicos que ocurren en las distintas fases de la enfermedad. Además, un estudio longitudinal permitiría entender con mayor profundidad cómo una o varias variables pueden influir en la determinación final de la huella neuropatológica. Al seguir a los sujetos a lo largo del tiempo, se podría identificar qué variables tienen un impacto más significativo en la trayectoria de la huella.

En segundo lugar, para abordar la limitación del tamaño de la muestra y la dependencia de una única base de datos, sería fundamental replicar el estudio utilizando múltiples bases de datos provenientes de diferentes poblaciones. Esto permitiría evaluar si la metodología es robusta y puede generalizarse a diversos contextos. Además, sería pertinente considerar la aplicación de técnicas avanzadas, como la generación de datos sintéticos mediante *Conditional Tabular Generative Adversarial Networks* (CTGANs), para incrementar el tamaño de la muestra, especialmente en los grupos de pacientes con EA severa, donde la recolección de datos presenta mayores desafíos.

Otra línea futura a implementar es el desarrollo de un sistema que permitiese equilibrar la representación de los diferentes tipos de datos biomédicos. Este sistema sería capaz de ponderar o ajustar el peso de cada métrica, garantizando así que la información genética, sociodemográfica y otras fuentes de datos biomédicos tengan una influencia pareja y adecuada en el análisis.

Por último, esta metodología no se limita exclusivamente a la clasificación de pacientes con DCL y demencia por EA, sino que podría extenderse para analizar otras patologías. Actualmente, existen bases de datos sobre diferentes enfermedades neurológicas, como la esquizofrenia y la migraña, en las que estas técnicas podrían aplicarse para explorar cómo diferentes variables propias de cada enfermedad contribuyen a la clasificación de pacientes en distintos estadios de las mismas. Además, esta metodología también podría ser útil en el análisis de patologías no neurológicas, como la apnea del sueño, permitiendo identificar y clasificar con mayor precisión los factores biomédicos más relevantes en diferentes enfermedades.

Glosario de abreviaturas y acrónimos

AChEI	Acetilcolinesterasa
AEC	<i>Amplitude Envelope Correlation</i>
AMI	<i>Automatic Mutual Information</i>
AP2	Proteína Adaptadora Compleja 2
ApEn	<i>Approximate Entropy</i> (Entropía Aproximada)
ApoE	Apolipoproteína E
APP	Proteína Precursora de Amiloide
BC	<i>Betweenness Centrality</i>
BCI	<i>Brain Computer Interface</i>
CC	<i>Closeness Centrality</i>
CIC	<i>Clustering Coefficient</i> (Coeficiente de Agrupamiento)
CLU	Clusterina
CNN	<i>Convolutional Neural Networks</i> (Redes Neuronales Convolucionales)
CPL	<i>Characteristic Path Length</i> (Longitud del camino característico)
CT	<i>Computerized tomography</i> (Tomografía Computarizada)
CTGANs	<i>Conditional Tabular Generative Adversarial Networks</i>
CTM	<i>Central Tendency Measure</i> (Medida de la Tendencia Central)
D	<i>Global Density</i> (Densidad Global)
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalografía
ETsE	<i>Escort-Tsallis Entropy</i>
FC	<i>Functional Connectivity</i> (Conectividad Funcional)
FCBF	<i>Fast Correlation-Based Filter</i>
FIR	<i>Finite Impulse Response</i>
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
fMRI	Resonancia Magnética Funcional
FuzzyEn	<i>Fuzzy Entropy</i>
GAN	Redes Generativas Antagónicas

GE	<i>Graph Entropy</i> (Entropía de Grafo)
Grad-CAM	<i>Gradient-Weighted Class Activation Mapping</i> (Mapeo de Activación de Clase Ponderado por Gradientes)
GWAS	Asociación del Genoma Completo
HFD	<i>Higuchi Fractal Dimension</i>
IA	Inteligencia Artificial
IAF	<i>Individual Alpha Frequency</i> (Frecuencia Alfa Individual)
ICA	<i>Independent Component Analysis</i> (Análisis de Componentes Principales)
IoT	Internet de las Cosas
KFD	<i>Katz Fractal Dimension</i>
LCR	Líquido Cefaloraquídeo
LDA	<i>Linear Discriminant Analysis</i> (Análisis discriminante Lineal)
LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
LFPs	<i>Local Field Potentials</i>
LIME	<i>Local Interpretable Model-agnostic Explanations</i>
MEG	Magnetoencefalografía
MF	<i>Median frequency</i> (Frecuencia Mediana)
ML	<i>Machine Learning</i> (Aprendizaje Automático)
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MR	Resonancia Magnética
MS	Espectrometría de Masas
ND	<i>Mean Node Degree</i>
NfL	Neurofilamentos
NIA-AA	Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y Asociación de Alzheimer
NS	<i>Mean Node Strength</i>
NSAIDs	Fármacos Antiinflamatorios No Esteroideos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCA	<i>Principal Component Analysis</i> (Análisis de Componentes Principales)
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PICALM	Proteína de Ensamblaje de Clatrina
PLI	<i>Phase Lag Index</i>
PSD	<i>Power Spectrum Density</i> (Densidad del Espectro de Potencia)
PSDn	Densidad Espectral de Potencia Normalizada
PSEN1	Presenilina-1
PSEN2	Presenilina-2
RNN	Redes Neuronales Recurrentes
ROIs	<i>Regions of Interest</i> (Regiones de Interés)
RP	<i>Relative Power</i> (Potencia Relativa)

RSE	<i>Rènyi Entropy</i>
SampEn	<i>Sample Entropy</i>
SD	<i>Standard deviation</i> (Desviación Estándar)
SE	<i>Spectral Entropy</i> (Entropía espectral)
SEF95	<i>95% Spectral Edge Frequency</i>
SHAP	<i>SHapley Additive eXplanations</i>
sLORETA	<i>Standardized Low-Resolution Electromagnetic Tomography</i>
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Polimorfismos de Nucleótido Único
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
SW	<i>Small World Index</i>
TF	<i>Transition Frequency</i> (Frecuencia de Transmisión)
TFG	Trabajo de Fin de Grado
TsE	<i>Tsallis Entropy</i>
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
XAI	<i>Explainable Artificial Intelligence</i> (Inteligencia Artificial Explicable)
XGBoost	<i>eXtreme Gradient Boosting</i>

Bibliografía

Abásolo, D. *et al.* (2006) ‘Analysis of EEG background activity in Alzheimer’s disease patients with Lempel–Ziv complexity and central tendency measure’, *Medical Engineering & Physics*, 28(4), pp. 315–322. doi: 10.1016/j.medengphy.2005.07.004.

Abdulkadir Isa, U. and Fernando, A. (2023) ‘Explainable AI and Interpretable Model for Insurance Premium Prediction’, *Journal on Artificial Intelligence*, 5(0), pp. 31–42. doi: 10.32604/jai.2023.040213.

Adali, T. *et al.* (2013) ‘Guest Editorial for Special Section on Multimodal Biomedical Imaging: Algorithms and Applications’, *IEEE Transactions on Multimedia*, 15(5), pp. 973–974. doi: 10.1109/TMM.2013.2267255.

Al-Nuaimi, A. H. H. *et al.* (2018) ‘Complexity Measures for Quantifying Changes in Electroencephalogram in Alzheimer’s Disease’, *Complexity*, 2018, pp. 1–12. doi: 10.1155/2018/8915079.

Albert, M. S. *et al.* (2011) ‘The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease’, *Alzheimer’s & Dementia*, 7(3), pp. 270–279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.

Almeida, J. R. *et al.* (2020) ‘Risk factors and interventions for Alzheimer’s disease: A systematic review’, *Alzheimer’s & Dementia*, 16(S10). doi: 10.1002/alz.037688.

Alzheimer’s Association (2021) ‘2021 Alzheimer’s disease facts and figures’, *Alzheimer’s & Dementia*, 17(3), pp. 327–406. doi: 10.1002/alz.12328.

An, X. and K. Stylios, G. (2020) ‘Comparison of Motion Artefact Reduction Methods and the Implementation of Adaptive Motion Artefact Reduction in Wearable Electrocardiogram Monitoring’, *Sensors*, 20(5), p. 1468. doi: 10.3390/s20051468.

- Andersen, O. M., Rudolph, I.-M. and Willnow, T. E. (2016) ‘Risk factor SORL1: from genetic association to functional validation in Alzheimer’s disease’, *Acta Neuropathologica*, 132(5), pp. 653–665. doi: 10.1007/s00401-016-1615-4.
- Arif Ali, Z. *et al.* (2023) ‘eXtreme Gradient Boosting Algorithm with Machine Learning: a Review’, *Academic Journal of Nawroz University*, 12(2), pp. 320–334. doi: 10.25007/ajnu.v12n2a1612.
- Ashford, J. W. (2019) ‘Treatment of Alzheimer’s Disease: Trazodone, Sleep, Serotonin, Norepinephrine, and Future Directions’, *Journal of Alzheimer’s Disease*, 67(3), pp. 923–930. doi: 10.3233/JAD-181106.
- Azhari, A. *et al.* (2019) ‘Neural Network Classification of Brainwave Alpha Signals in Cognitive Activities’, *Knowledge Engineering and Data Science*, 2(2), p. 47. doi: 10.17977/um018v2i22019p47-57.
- Babiloni, C. *et al.* (2018) ‘Abnormalities of Resting State Cortical EEG Rhythms in Subjects with Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer’s and Lewy Body Diseases’, *Journal of Alzheimer’s Disease*, 62(1), pp. 247–268. doi: 10.3233/JAD-170703.
- Bairagi, V. (2018) ‘EEG signal analysis for early diagnosis of Alzheimer disease using spectral and wavelet based features’, *International Journal of Information Technology*, 10(3), pp. 403–412. doi: 10.1007/s41870-018-0165-5.
- Beata, B.-K. *et al.* (2023) ‘Alzheimer’s Disease—Biochemical and Psychological Background for Diagnosis and Treatment’, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2), p. 1059. doi: 10.3390/ijms24021059.
- Bettens, K., Sleegers, K. and Van Broeckhoven, C. (2013) ‘Genetic insights in Alzheimer’s disease’, *The Lancet Neurology*, 12(1), pp. 92–104. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70259-4.
- Bischl, B. *et al.* (2023) ‘Hyperparameter optimization: Foundations, algorithms, best practices, and open challenges’, *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery*, 13(2). doi: 10.1002/widm.1484.
- BOE-A-2018-16673 Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. (no date). Available at: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2018-16673> (Accessed: 12 May 2024).

- Bolón-Canedo, V., Sánchez-Marño, N. and Alonso-Betanzos, A. (2015) *Feature Selection for High-Dimensional Data*. Cham: Springer International Publishing. doi: 10.1007/978-3-319-21858-8.
- Borsboom, D. (2017) 'A network theory of mental disorders', *World Psychiatry*, 16(1), pp. 5–13. doi: 10.1002/wps.20375.
- Borsboom, D. and Cramer, A. O. J. (2013) 'Network Analysis: An Integrative Approach to the Structure of Psychopathology', *Annual Review of Clinical Psychology*, 9(1), pp. 91–121. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185608.
- Breiman, L. (2001) 'Random Forests', *Machine Learning*, 45(1), pp. 5–32. doi: 10.1023/A:1010933404324.
- Briels, C. T. *et al.* (2020) 'Reproducibility of EEG functional connectivity in Alzheimer's disease', *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), p. 68. doi: 10.1186/s13195-020-00632-3.
- Bronzino, J. D. and Peterson, D. R. (2015) *The Biomedical Engineering Handbook*. CRC Press. doi: 10.1201/b18423.
- C. M. Bishop (2007) 'Pattern Recognition and Machine Learning', *Journal of Electronic Imaging*, 16(4), p. 049901. doi: 10.1117/1.2819119.
- Califf, R. M. (2018) 'Biomarker definitions and their applications', *Experimental Biology and Medicine*, 243(3), pp. 213–221. doi: 10.1177/1535370217750088.
- Chandran, A. *et al.* (2021) 'A new era: improving use of sociodemographic constructs in the analysis of pediatric cohort study data', *Pediatric Research*, 90(6), pp. 1132–1138. doi: 10.1038/s41390-021-01386-w.
- Chau, S. *et al.* (2015) 'Latrepidine for Alzheimer's disease', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(4). doi: 10.1002/14651858.CD009524.pub2.
- Chen, C. *et al.* (2023a) 'Applications of multi-omics analysis in human diseases', *MedComm*, 4(4). doi: 10.1002/mco2.315.
- Chen, T.-Y. *et al.* (2023b) 'Spatial Transcriptomic Technologies', *Cells*, 12(16), p. 2042. doi: 10.3390/cells12162042.
- Chen, T. and Guestrin, C. (2016) 'XGBoost: A Scalable Tree Boosting System', in

Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining. New York, NY, USA: ACM, pp. 785–794. doi: 10.1145/2939672.2939785.

Chen, X. *et al.* (2023) ‘Multiple cross-frequency coupling analysis of resting-state EEG in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease’, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. doi: 10.3389/fnagi.2023.1142085.

Chitty, S. A. *et al.* (2022) ‘A Multicenter Evaluation of the Seraph 100 Microbind Affinity Blood Filter for the Treatment of Severe COVID-19’, *Critical Care Explorations*, 4(4), p. e0662. doi: 10.1097/CCE.0000000000000662.

Cohen, M. X. (2014) *Analyzing Neural Time Series Data*. The MIT Press. doi: 10.7551/mitpress/9609.001.0001.

Cohen, Michael X. (2017) ‘Where Does EEG Come From and What Does It Mean?’, *Trends in Neurosciences*. Elsevier Ltd, pp. 208–218. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.004.

Cohen, M. X. (2019) *Analyzing Neural Time Series Data*. The MIT Press. doi: 10.7551/mitpress/9609.001.0001.

Corder, E. H. *et al.* (1994) ‘Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease’, *Nature Genetics*, 7(2), pp. 180–184. doi: 10.1038/ng0694-180.

Cremin, C. J., Dash, S. and Huang, X. (2022) ‘Big data: Historic advances and emerging trends in biomedical research’, *Current Research in Biotechnology*, 4, pp. 138–151. doi: 10.1016/j.crbiot.2022.02.004.

Cummings, J. and Zhong, K. (2017) ‘Mild Cognitive Impairment and Prodromal Alzheimer’s Disease’, in *Neuro-Geriatrics*. Cham: Springer International Publishing, pp. 23–26. doi: 10.1007/978-3-319-56484-5_3.

Dauwels, J. *et al.* (2011) ‘Slowing and Loss of Complexity in Alzheimer’s EEG: Two Sides of the Same Coin?’, *International Journal of Alzheimer’s Disease*, 2011, pp. 1–10. doi: 10.4061/2011/539621.

Desikan, R. S. *et al.* (2006) ‘An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest’, *NeuroImage*, 31(3), pp. 968–980. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021.

- Ding, Y. *et al.* (2019) 'A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using ¹⁸F-FDG PET of the Brain', *Radiology*, 290(2), pp. 456–464. doi: 10.1148/radiol.2018180958.
- Dong, S., Wang, P. and Abbas, K. (2021) 'A survey on deep learning and its applications', *Computer Science Review*, 40, p. 100379. doi: 10.1016/j.cosrev.2021.100379.
- Duarte, D. and Ståhl, N. (2019) 'Machine Learning: A Concise Overview', in, pp. 27–58. doi: 10.1007/978-3-319-97556-6_3.
- Emahazion, T. (2001) 'SNP association studies in Alzheimer's disease highlight problems for complex disease analysis', *Trends in Genetics*, 17(7), pp. 407–413. doi: 10.1016/S0168-9525(01)02342-3.
- Emmanuel, T. *et al.* (2021) 'A survey on missing data in machine learning', *Journal of Big Data*, 8(1), p. 140. doi: 10.1186/s40537-021-00516-9.
- Engels, M. M. *et al.* (2015) 'Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: an EEG study', *BMC Neurology*, 15(1), p. 145. doi: 10.1186/s12883-015-0400-7.
- Epskamp, S., Borsboom, D. and Fried, E. I. (2018) 'Estimating psychological networks and their accuracy: A tutorial paper', *Behavior Research Methods*, 50(1), pp. 195–212. doi: 10.3758/s13428-017-0862-1.
- Espinosa, R., Talero, J. and Weinstein, A. (2020) 'Effects of Tau and Sampling Frequency on the Regularity Analysis of ECG and EEG Signals Using ApEn and SampEn Entropy Estimators', *Entropy*, 22(11), p. 1298. doi: 10.3390/e22111298.
- Ferrari, C. and Sorbi, S. (2021) 'The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle', *Physiological Reviews*, 101(3), pp. 1047–1081. doi: 10.1152/physrev.00015.2020.
- Gandin, I. *et al.* (2021) 'Interpretability of time-series deep learning models: A study in cardiovascular patients admitted to Intensive care unit', *Journal of Biomedical Informatics*, 121, p. 103876. doi: 10.1016/j.jbi.2021.103876.
- Gardner-Lubbe, S. (2021) 'Linear discriminant analysis for multiple functional data analysis', *Journal of Applied Statistics*, 48(11), pp. 1917–1933. doi: 10.1080/02664763.2020.1780569.

Giacomucci, G. *et al.* (2022) ‘Plasma neurofilament light chain as a biomarker of Alzheimer’s disease in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment’, *Journal of Neurology*, 269(8), pp. 4270–4280. doi: 10.1007/s00415-022-11055-5.

Gómez, C. *et al.* (2009) ‘Use of the Higuchi’s fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer’s disease patients’, *Medical Engineering & Physics*, 31(3), pp. 306–313. doi: 10.1016/j.medengphy.2008.06.010.

Gutiérrez-de Pablo, V. *et al.* (2020) ‘Relationship between the Presence of the ApoE ϵ 4 Allele and EEG Complexity along the Alzheimer’s Disease Continuum’, *Sensors*, 20(14), p. 3849. doi: 10.3390/s20143849.

Gutiérrez-de Pablo, V. *et al.* (2024) ‘Exploring the disruptions of the neurophysiological organization in Alzheimer’s disease: An integrative approach’, *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 250, p. 108197. doi: 10.1016/j.cmpb.2024.108197.

Guttman, R. (1999) ‘Alzheimer Disease: Report of the Council on Scientific Affairs’, *Archives of Family Medicine*, 8(4), pp. 347–353. doi: 10.1001/archfami.8.4.347.

de Haan, W. *et al.* (2012) ‘Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer’s disease’, *NeuroImage*, 59(4), pp. 3085–3093. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.055.

Hanson and Galvez-Jimenez (2000) ‘Effective treatment of Alzheimer disease and its complications’, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 67(6), pp. 441–448. doi: 10.3949/ccjm.67.6.441.

Helm, J. M. *et al.* (2020) ‘Machine Learning and Artificial Intelligence: Definitions, Applications, and Future Directions’, *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 13(1), pp. 69–76. doi: 10.1007/s12178-020-09600-8.

Hetling, J. R. (2008) ‘Comment on “What is Neural Engineering?”’, *Journal of Neural Engineering*, 5(3), pp. 360–361. doi: 10.1088/1741-2560/5/3/N01.

Higuchi, T. (1988) ‘Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory’, *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 31(2), pp. 277–283. doi: 10.1016/0167-2789(88)90081-4.

Homan, R. W., Herman, J. and Purdy, P. (1987) ‘Cerebral location of international 10–20 system electrode placement’, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*,

66(4), pp. 376–382. doi: 10.1016/0013-4694(87)90206-9.

Hong, S. and Baek, H. J. (2021) ‘Drowsiness Detection Based on Intelligent Systems with Nonlinear Features for Optimal Placement of Encephalogram Electrodes on the Cerebral Area’, *Sensors*, 21(4), p. 1255. doi: 10.3390/s21041255.

de Hoog, C. L. and Mann, M. (2004) ‘PROTEOMICS’, *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 5(1), pp. 267–293. doi: 10.1146/annurev.genom.4.070802.110305.

<https://www.senado.es/web/conocersenado/normas/constitucion/index.html>LANO.pdf (no date) *Constitución Española*. Available at: <https://www.senado.es/web/conocersenado/normas/constitucion/index.html> (Accessed: 12 May 2024).

Im, C.-H. *et al.* (2013) ‘Computational Methods in Neuroengineering’, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2013, pp. 1–2. doi: 10.1155/2013/617347.

Irshad, R. R. *et al.* (2023) ‘Towards enhancing security of IoT-Enabled healthcare system’, *Heliyon*, 9(11), p. e22336. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22336.

Jafari, Z., Kolb, B. E. and Mohajerani, M. H. (2020) ‘Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer’s disease’, *Progress in Neurobiology*, 194, p. 101878. doi: 10.1016/j.pneurobio.2020.101878.

Jain, N. and Kumar, R. (2022) ‘A Review on Machine Learning & Its Algorithms’, *International Journal of Soft Computing and Engineering*, 12(5), pp. 1–5. doi: 10.35940/ijscce.E3583.1112522.

Janoutová, J. *et al.* (2022) ‘Is Alzheimer’s disease a type 3 diabetes? A review’, *Central European Journal of Public Health*, 30(3), pp. 139–143. doi: 10.21101/cejph.a7238.

Jellinger, K. A. (2004) ‘Head injury and dementia’, *Current Opinion in Neurology*, 17(6), pp. 719–723. doi: 10.1097/00019052-200412000-00012.

Jeong, J. (2004) ‘EEG dynamics in patients with Alzheimer’s disease’, *Clinical Neurophysiology*, 115(7), pp. 1490–1505. doi: 10.1016/j.clinph.2004.01.001.

Jiang, X., Bian, G.-B. and Tian, Z. (2019) ‘Removal of Artifacts from EEG Signals: A Review’, *Sensors*, 19(5), p. 987. doi: 10.3390/s19050987.

Jin, Y. *et al.* (2024) ‘Brain MRI to PET Synthesis and Amyloid Estimation in Alzheimer’s

Disease via 3D Multimodal Contrastive GAN’, in, pp. 94–103. doi: 10.1007/978-3-031-45673-2_10.

Jucker, M. and Walker, L. C. (2023) ‘Alzheimer’s disease: From immunotherapy to immunoprevention’, *Cell*, 186(20), pp. 4260–4270. doi: 10.1016/j.cell.2023.08.021.

Kalet, I. J. (2014) ‘Biomedical Data’, in *Principles of Biomedical Informatics*. Elsevier, pp. 1–177. doi: 10.1016/B978-0-12-416019-4.00001-9.

Karch, C. M. and Goate, A. M. (2015) ‘Alzheimer’s Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis’, *Biological Psychiatry*, 77(1), pp. 43–51. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006.

Katz, M. J. (1988) ‘Fractals and the analysis of waveforms’, *Computers in Biology and Medicine*, 18(3), pp. 145–156. doi: 10.1016/0010-4825(88)90041-8.

Kaur, N. and Ng, T. L. (2023) ‘Sports and Alzheimer’s Disease: The Role of Physical Activity in Cognition Health’, *Science Insights*, 43(2), pp. 1009–1018. doi: 10.15354/si.23.re650.

Klem, G. H. *et al.* (1999) ‘The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology.’, *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, 52, pp. 3–6.

Kumar, A., Singh, D. and Shankar Yadav, R. (2024) ‘Class overlap handling methods in imbalanced domain: A comprehensive survey’, *Multimedia Tools and Applications*, 83(23), pp. 63243–63290. doi: 10.1007/s11042-023-17864-8.

Lahat, D., Adali, T. and Jutten, C. (2015) ‘Multimodal Data Fusion: An Overview of Methods, Challenges, and Prospects’, *Proceedings of the IEEE*, 103(9), pp. 1449–1477. doi: 10.1109/JPROC.2015.2460697.

Lai, M. *et al.* (2018) ‘A comparison between scalp- and source-reconstructed EEG networks’, *Scientific Reports*, 8(1), p. 12269. doi: 10.1038/s41598-018-30869-w.

Lanfranco G, R. *et al.* (2012) ‘Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas’, *Revista médica de Chile*, 140(9), pp. 1191–1200. doi: 10.4067/S0034-98872012000900014.

Lanzagorta-Ortega, D., Carrillo-Pérez, D. L. and Carrillo-Esper, R. (2023) ‘Inteligencia

artificial en medicina: presente y futuro’, *Gaceta Médica de México*, 158(91). doi: 10.24875/GMM.M22000688.

Lee, H. *et al.* (2023) ‘Cell-type-specific regulation of APOE and CLU levels in human neurons by the Alzheimer’s disease risk gene SORL1’, *Cell Reports*, 42(8), p. 112994. doi: 10.1016/j.celrep.2023.112994.

Lee, Y.-S. *et al.* (2013) ‘Data and Information Fusion for Bio-Medical Design and Bio-Manufacturing Systems’, in *Proceedings of the Institute of Industrial Engineers Asian Conference 2013*. Singapore: Springer Singapore, pp. 1513–1520. doi: 10.1007/978-981-4451-98-7_177.

Li, B.-Z. *et al.* (2023) ‘Modulating Individual Alpha Frequency through Short-Term Neurofeedback for Cognitive Enhancement in Healthy Young Adults’, *Brain Sciences*, 13(6), p. 926. doi: 10.3390/brainsci13060926.

Li, S. *et al.* (2021) ‘A Comprehensive Review on Radiomics and Deep Learning for Nasopharyngeal Carcinoma Imaging’, *Diagnostics*, 11(9), p. 1523. doi: 10.3390/diagnostics11091523.

Liu, M. *et al.* (2022) ‘Behavioral Studies Using Large-Scale Brain Networks – Methods and Validations’, *Frontiers in Human Neuroscience*, 16. doi: 10.3389/fnhum.2022.875201.

Liu, S.-L. *et al.* (2016) ‘NME8 rs2718058 polymorphism with Alzheimer’s disease risk: a replication and meta-analysis’, *Oncotarget*, 7(24), pp. 36014–36020. doi: 10.18632/oncotarget.9086.

Livingston, G. *et al.* (2020) ‘Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission’, *The Lancet*, 396(10248), pp. 413–446. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

Lopez-Arevalo, I. *et al.* (2020) ‘A Memory-Efficient Encoding Method for Processing Mixed-Type Data on Machine Learning’, *Entropy*, 22(12), p. 1391. doi: 10.3390/e22121391.

Lundberg, S. M. *et al.* (2020) ‘From local explanations to global understanding with explainable AI for trees’, *Nature Machine Intelligence*, 2(1), pp. 56–67. doi: 10.1038/s42256-019-0138-9.

- Martens, Y. A. *et al.* (2022) ‘ApoE Cascade Hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer’s disease and related dementias’, *Neuron*, 110(8), pp. 1304–1317. doi: 10.1016/j.neuron.2022.03.004.
- Maturana-Candelas, A. *et al.* (2021) ‘Influence of PICALM and CLU risk variants on beta EEG activity in Alzheimer’s disease patients’, *Scientific Reports*, 11(1), p. 20465. doi: 10.1038/s41598-021-99589-y.
- Mayeux, R. (2003) ‘Epidemiology of neurodegeneration’, *Annual Review of Neuroscience*, 26(1), pp. 81–104. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.043002.094919.
- McCann, H., Pisano, G. and Beltrachini, L. (2019) ‘Variation in Reported Human Head Tissue Electrical Conductivity Values’, *Brain Topography*, 32(5), pp. 825–858. doi: 10.1007/s10548-019-00710-2.
- McKhann, G. M. *et al.* (2011) ‘The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease’, *Alzheimer’s & Dementia*, 7(3), pp. 263–269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Michel, C. M. and Brunet, D. (2019) ‘EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps’, *Frontiers in Neurology*, 10. doi: 10.3389/fneur.2019.00325.
- Michel, C. M. and Murray, M. M. (2012) ‘Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool’, *NeuroImage*, 61(2), pp. 371–385. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.039.
- Miller, G. (2008) ‘Engineering a Fix for Broken Nervous Systems’, *Science*, 322(5903), pp. 847–847. doi: 10.1126/science.322.5903.847.
- Milligan Armstrong, A. *et al.* (2021) ‘Chronic stress and Alzheimer’s disease: the interplay between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, genetics and microglia’, *Biological Reviews*, 96(5), pp. 2209–2228. doi: 10.1111/brv.12750.
- Momers, C., Legako, K. and Gilchrist, A. (2016) ‘Identifying medical wearables and sensor technologies that deliver data on clinical endpoints’, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(2), pp. 196–198. doi: 10.1111/bcp.12818.
- Monge, J. *et al.* (2015) ‘MEG analysis of neural dynamics in attention-deficit/hyperactivity disorder with fuzzy entropy’, *Medical Engineering & Physics*, 37(4), pp. 416–423. doi: 10.1016/j.medengphy.2015.02.006.

- Naeem, S. *et al.* (2023) ‘An Unsupervised Machine Learning Algorithms: Comprehensive Review’, *International Journal of Computing and Digital Systems*, 13(1), pp. 911–921. doi: 10.12785/ijcds/130172.
- Nagarhalli, T. P., Save, A. M. and Shekokar, N. M. (2021) ‘Fundamental Models in Machine Learning and Deep Learning’, in *Design of Intelligent Applications Using Machine Learning and Deep Learning Techniques*. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, pp. 13–36. doi: 10.1201/9781003133681-2.
- Natekin, A. and Knoll, A. (2013) ‘Gradient boosting machines, a tutorial’, *Frontiers in Neurorobotics*, 7. doi: 10.3389/fnbot.2013.00021.
- Núñez, P. *et al.* (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), p. 056030. doi: 10.1088/1741-2552/ab234b.
- Onaral, B. and Cohen, A. (2006) ‘Biomedical Signals’, in, pp. 1-1-1–22. doi: 10.1201/9781420003864.sec1.
- Pascual-Marqui, R. D. *et al.* (2002) ‘Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review.’, *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 24 Suppl C, pp. 91–5.
- Petersen, R. C. (2001) ‘Mild Cognitive Impairment: Transition from Aging to Alzheimer’s Disease’, in *Alzheimer’s Disease*. Wiley, pp. 141–151. doi: 10.1002/0470846453.ch14.
- Pika, A. *et al.* (2020) ‘Privacy-Preserving Process Mining in Healthcare’, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(5), p. 1612. doi: 10.3390/ijerph17051612.
- Poza, J. *et al.* (2007) ‘Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer’s disease’, *Medical Engineering & Physics*, 29(10), pp. 1073–1083. doi: 10.1016/j.medengphy.2006.11.006.
- Poza, J. *et al.* (2008) ‘Regional Analysis of Spontaneous MEG Rhythms in Patients with Alzheimer’s Disease Using Spectral Entropies’, *Annals of Biomedical Engineering*, 36(1), pp. 141–152. doi: 10.1007/s10439-007-9402-y.

Poza, J. *et al.* (2012) ‘Spectral and Non-Linear Analyses of Spontaneous Magnetoencephalographic Activity in Alzheimer’s Disease’, *Journal of Healthcare Engineering*, 3(2), pp. 299–322. doi: 10.1260/2040-2295.3.2.299.

Pramokchon, P. and Piamsa-nga, P. (2014) ‘An Unsupervised, Fast Correlation-Based Filter for Feature Selection for Data Clustering’, in, pp. 87–94. doi: 10.1007/978-981-4585-18-7_10.

Prasad, E. D. *et al.* (2023) ‘Prediction of neurological disease using machine learning’, *International Journal of Scientific Research in Engineering and Management*, 07(01). doi: 10.55041/ijrsrem17579.

Raghavendra, B. S. and Narayana Dutt, D. (2009) ‘A note on fractal dimensions of biomedical waveforms’, *Computers in Biology and Medicine*, 39(11), pp. 1006–1012. doi: 10.1016/j.compbimed.2009.08.001.

Rashad, A. *et al.* (2022) ‘Donanemab for Alzheimer’s Disease: A Systematic Review of Clinical Trials’, *Healthcare*, 11(1), p. 32. doi: 10.3390/healthcare11010032.

Ravanmehr, R. and Mohamadrezai, R. (2024) ‘Deep Learning Overview’, in *Session-Based Recommender Systems Using Deep Learning*. Cham: Springer Nature Switzerland, pp. 27–72. doi: 10.1007/978-3-031-42559-2_2.

Reglamento General de Protección de Datos - Consilium (no date). Available at: <https://www.consilium.europa.eu/es/policies/data-protection/data-protection-regulation/> (Accessed: 12 May 2024).

Revilla-Vallejo, M. *et al.* (2021) ‘Exploring the Alterations in the Distribution of Neural Network Weights in Dementia Due to Alzheimer’s Disease’, *Entropy*, 23(5), p. 500. doi: 10.3390/e23050500.

Ribeiro, M. T., Singh, S. and Guestrin, C. (2016) ““Why Should I Trust You?””, in *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. New York, NY, USA: ACM, pp. 1135–1144. doi: 10.1145/2939672.2939778.

Riedel, B. C., Thompson, P. M. and Brinton, R. D. (2016) ‘Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer’s disease’, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 160, pp. 134–147. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.012.

Rodríguez-González, V. *et al.* (2021) ‘Exploring the Interactions Between Neurophysiology and Cognitive and Behavioral Changes Induced by a Non-pharmacological Treatment: A Network Approach’, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. doi: 10.3389/fnagi.2021.696174.

Rodríguez García, R. and Lazcano Botello, G. (2007) ‘Práctica de la geriatría’. 2^a ed. México: Editorial El Manual Moderno, pp. 1–300.

Rubinov, M. and Sporns, O. (2010) ‘Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations’, *NeuroImage*, 52(3), pp. 1059–1069. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.

Ruiz-Gómez, S. *et al.* (2018) ‘Automated Multiclass Classification of Spontaneous EEG Activity in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment’, *Entropy*, 20(1), p. 35. doi: 10.3390/e20010035.

Ruiz-Gómez, S. J. *et al.* (2019) ‘Computational modeling of the effects of EEG volume conduction on functional connectivity metrics. Application to Alzheimer’s disease continuum’, *Journal of Neural Engineering*, 16(6), p. 066019. doi: 10.1088/1741-2552/ab4024.

Band, S. *et al.* (2023) ‘Application of explainable artificial intelligence in medical health: A systematic review of interpretability methods’, *Informatics in Medicine Unlocked*, 40, p. 101286. doi: 10.1016/j.imu.2023.101286.

Sabbagh, M. N. *et al.* (2017) ‘Increasing Precision of Clinical Diagnosis of Alzheimer’s Disease Using a Combined Algorithm Incorporating Clinical and Novel Biomarker Data’, *Neurology and Therapy*, 6(S1), pp. 83–95. doi: 10.1007/s40120-017-0069-5.

Sagiadinou, M. and Plerou, A. (2020) ‘Brief Cognitive Tests in the Case of Dementia and Alzheimer’s Disease Early Diagnosis’, in, pp. 127–135. doi: 10.1007/978-3-030-32633-3_17.

Sanei, S. and Chambers, J. A. (2007) *EEG Signal Processing*. Wiley. doi: 10.1002/9780470511923.

Sawaf, A. Al, Gudlavalleti, A. and Murr, N. I. (2023) ‘EEG Basal Cortical Rhythms’, *StatPearls*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532986/> (Accessed: 16 May 2024).

- Scheijbeler, E. P. *et al.* (2023) ‘Longitudinal resting-state EEG in amyloid-positive patients along the Alzheimer’s disease continuum: considerations for clinical trials’, *Alzheimer’s Research & Therapy*, 15(1), p. 182. doi: 10.1186/s13195-023-01327-1.
- Scheltens, P. *et al.* (2016) ‘Alzheimer’s disease’, *The Lancet*, 388(10043), pp. 505–517. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1.
- Sebastiani, P. *et al.* (2009) ‘Genome-wide association studies and the genetic dissection of complex traits’, *American Journal of Hematology*, 84(8), pp. 504–515. doi: 10.1002/ajh.21440.
- Selvaraju, R. R. *et al.* (2017) ‘Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-Based Localization’, in *2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)*. IEEE, pp. 618–626. doi: 10.1109/ICCV.2017.74.
- Shaik, N. A. *et al.* (2019) ‘Introduction to Biological Databases’, in *Essentials of Bioinformatics, Volume I*. Cham: Springer International Publishing, pp. 19–27. doi: 10.1007/978-3-030-02634-9_2.
- Shastry, B. S. (2002) ‘SNP alleles in human disease and evolution’, *Journal of Human Genetics*, 47(11), pp. 0561–0566. doi: 10.1007/s100380200086.
- Shortliffe, E. H. and Chiang, M. F. (2021) ‘Biomedical Data: Their Acquisition, Storage, and Use’, in *Biomedical Informatics*. Cham: Springer International Publishing, pp. 45–75. doi: 10.1007/978-3-030-58721-5_2.
- Silva, M. V. F. *et al.* (2019) ‘Alzheimer’s disease: risk factors and potentially protective measures’, *Journal of Biomedical Science*, 26(1). doi: 10.1186/S12929-019-0524-Y.
- Simons, S., Espino, P. and Abásolo, D. (2018) ‘Fuzzy Entropy Analysis of the Electroencephalogram in Patients with Alzheimer’s Disease: Is the Method Superior to Sample Entropy?’, *Entropy*, 20(1), p. 21. doi: 10.3390/e20010021.
- Sisto, R. P. D. *et al.* (1999) ‘General thermostatistical formalisms, invariance under uniform spectrum translations, and Tsallis q-additivity’, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 265(3–4), pp. 590–613. doi: 10.1016/S0378-4371(98)00561-5.
- Smith, J. *et al.* (2021) ‘Scalable analysis of multi-modal biomedical data’, *GigaScience*, 10(9). doi: 10.1093/gigascience/giab058.

- Song, J. *et al.* (2015) ‘EEG source localization: Sensor density and head surface coverage’, *Journal of Neuroscience Methods*, 256, pp. 9–21. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.08.015.
- Stam, C. J. *et al.* (2005) ‘Disturbed fluctuations of resting state EEG synchronization in Alzheimer’s disease’, *Clinical Neurophysiology*, 116(3), pp. 708–715. doi: 10.1016/j.clinph.2004.09.022.
- Stam, C. J. *et al.* (2006) ‘Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer’s disease’, *NeuroImage*, 32(3), pp. 1335–1344. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.033.
- Stam, C. J. *et al.* (2009) ‘Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer’s disease’, *Brain*, 132(1), pp. 213–224. doi: 10.1093/brain/awn262.
- Stam, C. J., Nolte, G. and Daffertshofer, A. (2007) ‘Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources’, *Human Brain Mapping*, 28(11), pp. 1178–1193. doi: 10.1002/hbm.20346.
- Stam, C. J. and van Straaten, E. C. W. (2012) ‘The organization of physiological brain networks’, *Clinical Neurophysiology*, 123(6), pp. 1067–1087. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.011.
- Strittmatter, W. J. *et al.* (1993) ‘Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease.’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(5), pp. 1977–1981. doi: 10.1073/pnas.90.5.1977.
- Tait, L. *et al.* (2020) ‘EEG microstate complexity for aiding early diagnosis of Alzheimer’s disease’, *Scientific Reports*, 10(1), p. 17627. doi: 10.1038/s41598-020-74790-7.
- Tang, M., Wang, T. and Zhang, X. (2022) ‘A review of SNP heritability estimation methods’, *Briefings in Bioinformatics*, 23(3). doi: 10.1093/bib/bbac067.
- Tellechea, P. *et al.* (2018) ‘Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad?’, *Neurología*, 33(4), pp. 244–253. doi: 10.1016/j.nrl.2015.08.002.

- Tijms, B. M. *et al.* (2013) ‘Alzheimer’s disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks’, *Neurobiology of Aging*, 34(8), pp. 2023–2036. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.020.
- Tiwari, S. *et al.* (2019a) ‘Alzheimer’s disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics’, *International journal of nanomedicine*, 14, pp. 5541–5554. doi: 10.2147/IJN.S200490.
- Tsiliki, G. and Kossida, S. (2011) ‘Fusion methodologies for biomedical data’, *Journal of Proteomics*, 74(12), pp. 2774–2785. doi: 10.1016/j.jprot.2011.07.001.
- Twarowski, B. and Herbet, M. (2023) ‘Inflammatory Processes in Alzheimer’s Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review’, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7), p. 6518. doi: 10.3390/ijms24076518.
- Uitterlinden, A. (2016) ‘An Introduction to Genome-Wide Association Studies: GWAS for Dummies’, *Seminars in Reproductive Medicine*, 34(04), pp. 196–204. doi: 10.1055/s-0036-1585406.
- Valía, L. *et al.* (2017) ‘Formulación de esquemas de almacenamiento de datos médicos para aplicar minería de datos en el diagnóstico de enfermedades’, *XIX Workshop de Investigadores en Ciencias de la Computación*, pp. 301–304. Available at: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/61658> (Accessed: 7 May 2024).
- Vecchio, F. *et al.* (2013) ‘Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer’s disease’, *Suppl Clin Neurophysiol* in, pp. 223–236. doi: 10.1016/B978-0-7020-5307-8.00015-6.
- Vecchio, F. *et al.* (2017) ““Small World” architecture in brain connectivity and hippocampal volume in Alzheimer’s disease: a study via graph theory from EEG data”, *Brain Imaging and Behavior*, 11(2), pp. 473–485. doi: 10.1007/s11682-016-9528-3.
- Villarejo, A. and Puertas-Martín, V. (2011) ‘Utilidad de los test breves en el cribado de demencia’, *Neurología*, 26(7), pp. 425–433. doi: 10.1016/j.nrl.2010.12.002.
- Visscher, P. M. *et al.* (2012) ‘Five Years of GWAS Discovery’, *The American Journal of Human Genetics*, 90(1), pp. 7–24. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.029.
- Wang, S. *et al.* (2021) ‘Advances in Data Preprocessing for Biomedical Data Fusion: An Overview of the Methods, Challenges, and Prospects’, *Information Fusion*, 76, pp. 376–421. doi: 10.1016/j.inffus.2021.07.001.

- Wang, X. (2020) ‘Analysis on Risk Factors of Women in Alzheimer’s Disease’, in *2020 International Conference on Public Health and Data Science (ICPHDS)*. IEEE, pp. 338–341. doi: 10.1109/ICPHDS51617.2020.00073.
- Weaving, E. (1991) ‘Current awareness service and the information centre’, *Aslib Proceedings*, 43(10), pp. 299–303. doi: 10.1108/eb051229.
- Wong, T.-T. (2015) ‘Performance evaluation of classification algorithms by k-fold and leave-one-out cross validation’, *Pattern Recognition*, 48(9), pp. 2839–2846. doi: 10.1016/j.patcog.2015.03.009.
- World Health Organization (2023) *Dementia*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (Accessed: 26 April 2024).
- Wu, L., Perin, G. and Picek, S. (2024) ‘I Choose You: Automated Hyperparameter Tuning for Deep Learning-Based Side-Channel Analysis’, *IEEE Transactions on Emerging Topics in Computing*, 12(2), pp. 546–557. doi: 10.1109/TETC.2022.3218372.
- Xiao, Z. *et al.* (2017) ‘Brain MR Image Classification for Alzheimer’s Disease Diagnosis Based on Multifeature Fusion’, *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2017, pp. 1–13. doi: 10.1155/2017/1952373.
- Yilmaz, A. E. and Demirhan, H. (2023) ‘Weighted kappa measures for ordinal multi-class classification performance’, *Applied Soft Computing*, 134, p. 110020. doi: 10.1016/j.asoc.2023.110020.
- Zhu, J. *et al.* (2013) ‘Genome-wide Chromatin State Transitions Associated with Developmental and Environmental Cues’, *Cell*, 152(3), pp. 642–654. doi: 10.1016/j.cell.2012.12.033.