



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Máster Universitario en Ingeniería de Producción

TRABAJO FIN DE MÁSTER

PERFILES ATN Y ESTIMACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE
LA ENFERMEDAD EN SUJETOS CON DETERIORO
COGNITIVO MEDIANTE EL ESTUDIO DE
BIOMARCADORES DE FLUIDO CEREBROESPINAL,
PRUEBAS COGNITIVAS E IMÁGENES

Carmen Liseth Miranda Jiménez

Tutor: Carlos Platero Dueñas

Departamento: Ingeniería Eléctrica, Electrónica, Automática y Física
Aplicada de la ETSIDI

Madrid, junio, 2022



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Máster Universitario en Ingeniería de Producción

TRABAJO FIN DE MÁSTER

PERFILES ATN Y ESTIMACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE
LA ENFERMEDAD EN SUJETOS CON DETERIORO
COGNITIVO MEDIANTE EL ESTUDIO DE
BIOMARCADORES DE FLUIDO CEREBROESPINAL,
PRUEBAS COGNITIVAS E IMÁGENES

Firma Autor

Firma Tutor

Copyright ©2022. Carmen Liseth Miranda Jiménez

Esta obra está licenciada bajo la licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 3.0 Unported (CC BY-NC-ND 3.0). Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es> o envíe una carta a Creative Commons, 444 Castro Street, Suite 900, Mountain View, California, 94041, EE.UU.

Todas las opiniones aquí expresadas son del autor, y no reflejan necesariamente las opiniones de la Universidad Politécnica de Madrid.

Título: Perfiles ATN y estimación de la evolución de la enfermedad en sujetos con deterioro cognitivo mediante el estudio de biomarcadores de fluido cerebroespinal, pruebas cognitivas e imágenes

Autor: Carmen Miranda Jiménez

Tutor: Carlos Platero Dueñas

EL TRIBUNAL

Presidente:

Vocal:

Secretario:

Realizado el acto de defensa y lectura del Trabajo Fin de Máster el día de de ... en, en la Escuela Técnica Superior de Ingeniería y Diseño Industrial de la Universidad Politécnica de Madrid, acuerda otorgarle la CALIFICACIÓN de:

VOCAL

SECRETARIO

PRESIDENTE

Agradecimientos

Agradezco a mi madre por su apoyo incondicional, su comprensión, sus oportunos consejos, su amor infinito, sus enseñanzas y su fortaleza, por ser mi referente de mujer fuerte.

A mi hermano Carlos Rodrigo, a mis amigos: Karina, Lizbeth, May, Carlos, en especial a Xiomara, por atender mis inquietudes, a Diana por ayudarme a cumplir mi objetivo y a Jessica por siempre estar ahí para escucharme, entender mis locuras y consolarme como sí de una hermana se tratase.

A la familia Toscano-Córdova, por tratarme como un miembro más al llegada a esta ciudad.

A todos quienes de una u otra manera han sabido acompañarme y apoyarme en esta cruzada.

Y sobre todo agradezco a mí tutor Carlos Platero, por darme la oportunidad de aprender bajo su tutela durante el desarrollo de este proyecto e introducirme en esta temática tan interesante y multidisciplinaria, que terminó apasionándome de una manera indescriptible.

Gracias a todos.

Resumen

La incidencia de la demencia en la población de entre 64 y 69 años es de 5 a 10 casos por cada 1.000 personas al año, mientras que en la franja de entre 80 y 84 años alcanza un número de entre 40 y 60 casos. En el 2050, la esperanza de vida en los países más desarrollados habrá alcanzado los 77, 1 años. En España, se estima que 1 de cada 3 habitantes superará los 65 años. En este escenario de aumento de la esperanza de vida, la demencia disminuye tanto la calidad de vida del paciente como la de sus familias y representa un impacto económico y social negativo.

El Alzheimer es la causa de demencia más frecuente y se caracteriza por valores anormales de concentraciones de proteína Aminoide y Tau, así como por medidas neuropsicológicas de disfunción cognitiva. El presente estudio se centrará en el cambio de dichos valores en el continuo avance de la demencia y en cómo estos definen el perfil ATN de cada paciente.

Se emplearán datos de personas con deterioro cognitivo y demencia de la cohorte ADNI para alimentar y ensayar los modelos de progresión de la enfermedad. Por una parte, se abordará el empleo en conjunto de métodos estadísticos de regresión y correlación para la obtención de los subconjuntos de marcadores con mayor poder predictivo; y, por otra, se evidenciará el grado de lesión cerebral a través del procesamiento de las imágenes de resonancia magnética y visión artificial.

Palabras clave: Alzheimer, neurodegeneración, biomarcadores, modelos predictivos, modelos de progresión de la enfermedad(DPM), ADNI, Perfiles ATN.

Abstract

The incidence of Dementia in the population between 64 and 69 years is 5 to 10 cases in 1,000 people per year, while in the range between 80 and 84 years reaches a number of between 40 and 60 cases. By 2050, life expectancy in the most developed countries will have reached 77.1 years. In Spain, it is estimated that 1 in 3 inhabitants will be over 65 years old. In this scenario of an increase of life expectancy, Dementia decreases both the quality of life of the patient and their families and represents a negative economic and social impact.

Alzheimer is the most common cause of Dementia and is characterized by abnormal values of Aminoid and Tau protein concentrations, as well as neuropsychological measures of Cognitive Dysfunction. The present study will focus on the change of these values in the continuous progression of Dementia and how they define the ATN profile in each patient.

Data from people with Cognitive Impairment and Dementia from the ADNI cohort will be used to feed and test disease progression models. On the one hand, the joint use of statistical methods of regression and correlation will be addressed to obtain the subsets of markers with the greatest predictive power, and on the other, the degree of brain injury will be evidenced through the processing of Magnetic Resonance Imaging and Artificial Vision.

Keywords: Alzheimer's, Neurodegeneration Biomarkers, Predictive Models, Disease Progression Models(DPN), ADNI, ATN Profiles.

Índice general

Agradecimientos	IX
Resumen	XI
Abstract	XIII
Índice	XIX
1. Introducción	1
1.1. Motivación del proyecto	1
1.1.1. El cerebro en el envejecimiento	1
1.1.2. Enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer	3
1.1.3. Impacto socioeconómico del Alzheimer	4
1.2. Orientación del estudio	4
1.3. Objetivos	5
1.4. Estructura del documento	5
2. Estado del arte	7
2.1. Jack et al 18	7
2.1.1. Perfiles y categorización de los biomarcadores	8
2.1.2. Definición de AD	9
2.1.3. Nomenclatura	9
2.2. Bernal et al 13	11
2.2.1. Datos longitudinales	11
2.2.2. Modelado de efectos mixtos lineales para datos longitudinales	11
2.2.3. Datos ADNI longitudinales	12
2.2.4. Ventajas de la metodología LME	13
2.3. Platero & Tobar 20	16
2.3.1. Etapas en la predicción de la conversión a AD	17
2.3.2. Modelos de regresión empleados	18
2.3.3. Modelos predictivos que utilizan la comparación de dos grupos	19
2.3.4. Modelos predictivos que utilizan análisis de supervivencia	20
2.3.5. Selección de características y construcción de modelos predictivos	20
2.3.6. Puesta en práctica de los métodos sugeridos	21
2.4. Platero et al 21	22
2.4.1. Modelos predictivos usando análisis de supervivencia	23

2.4.2.	Modelos de Progresión de la Enfermedad, Disease Progression Models	24
2.4.3.	Contraste de modelos	25
2.5.	Platero 22	27
2.5.1.	Base de datos: organización y clasificación	28
2.5.2.	Perfiles ATN según la distribución clínica de la demencia	29
2.6.	Hasson et al 18	32
2.6.1.	Concordancia de biomarcadores	32
2.6.2.	Predicción de la progresión clínica	33
2.6.3.	Análisis de imágenes PET	33
2.6.4.	Rendimiento puntos de corte Biofinder versus ADNI	33
2.6.5.	Mediciones de CSF y PET de $A\beta$	36
2.6.6.	Fluorodesoxiglucosa y cambios neurodegenerativos	37
2.7.	Ansart et al 21	38
2.7.1.	Problemas detectados	39
2.7.2.	Análisis estadístico	39
2.7.3.	Modelos de características individuales	40
2.7.4.	Resultado de los análisis	40
2.8.	Duke et al 2017	42
2.8.1.	Amiloide Positivo	44
2.8.2.	Resultado del metaanálisis	45
2.9.	Donohue et al 21	45
2.9.1.	Medidas y base de datos empleados en la medición de la disminución Amiloide	46
2.9.2.	Trayectorias de los marcadores a través del tiempo	47
2.10.	Aporte de cada artículo al trabajo	48
2.10.1.	Jack18	48
2.10.2.	Bernal13	49
2.10.3.	Platero&Tobar	49
2.10.4.	Platero21	49
2.10.5.	Platero22	49
2.10.6.	Hansson2018	50
2.10.7.	Ansart17	50
2.10.8.	Duke	50
2.10.9.	Donohue	50
3.	Materiales y Herramientas	53
3.1.	Estudio ADNI	53
3.1.1.	Grupos de estudio: Criterios básicos de inclusión cohorte ADNI	54
3.1.2.	Procedimientos	56
3.2.	Biomarcadores	57
3.2.1.	Biomarcadores de líquido cefalorraquídeo [CSF]	58
3.2.2.	Biomarcadores de imagen	58
3.3.	Pruebas Cognitivas	58
3.3.1.	Escala de calificación clínica de demencia (Clinical Dementia Rating Scale, CDR)	59
3.3.2.	Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS)	59

3.3.3.	Mini examen del estado mental (Mini-Mental State Examinations, MMSE)	59
3.3.4.	Prueba de aprendizaje verbal auditivo del Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT)	60
3.3.5.	Evaluación cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)	60
3.3.6.	Escala de cognición cotidiana (Measurement of Everyday Cognition, ECog)	60
3.3.7.	Cuestionario de Actividad Funcional (Activities of Daily Living/Functional Assessment Questionnaire, FAQ)	61
3.3.8.	Escala de Memoria de Wechsler Revisada - Memoria lógica retrasada (Wechsler Memory Scale, Revised -Logical Memory Delayed, WMS-R)	61
3.3.9.	Prueba de Sustitución de Símbolos de Dígitos (Digit Symbol Substitution Test, DSST)	61
3.4.	Biomarcadores ADNI	62
3.5.	RStudio	63
3.6.	PuTTY	63
3.7.	Matlab	64
3.7.1.	Computo en paralelo con Matlab	65
3.8.	Xming	66
3.9.	FileZilla	66
3.10.	FreeSurfer	66
3.11.	Tmux: <i>T</i> erminal <i>MU</i> ltiple <i>X</i> er	67
3.12.	Magerit 3.0	67
3.12.1.	Nodos	68
3.13.	SLURM	68
3.13.1.	Arquitectura SLURM	69
4.	Métodos empleados	71
4.1.	Archivo de datos de estudio	71
4.2.	Selección de sujetos	73
4.2.1.	Pre-procesamiento de datos	73
4.2.2.	Manejo de archivo de datos de imágenes	73
4.3.	Archivo de datos de imágenes	73
4.3.1.	Procesamiento de las imágenes en Curie	74
4.4.	Procesamiento de imágenes en Magerit	77
4.5.	Obtención de información clínica y volúmenes de salida	79
4.5.1.	Obtención de datos corticales y subcorticales	79
4.5.2.	Ejecución del algoritmo AsegAparc	79
4.6.	Presentación de los resultados	80
4.7.	Control de calidad de los resultados obtenidos	82
4.7.1.	Análisis de correlación y linealidad	82
4.7.2.	Visualización de los coeficientes	83
4.7.3.	Comparación entre procesamiento Cross y Long	83
4.7.4.	Comparación con estudio de Bernal Rusiel	83
4.7.5.	Análisis longitudinal de ADNI	84
4.8.	Análisis multivariante	84

4.8.1.	Parámetros de configuración del modelo	85
4.8.2.	Aplicación del modelado de la progresión de la enfermedad (GRACE)	86
4.9.	Análisis Masivo	88
5.	Resultados	91
5.1.	Caracterización Población de Estudio	91
5.1.1.	Descripción Población heredada y adicionada	91
5.1.2.	Subdivisión de la población de estudio	92
5.2.	Análisis Multivariante	93
5.2.1.	Modelos predictivos	93
5.2.2.	Modelo de progresión de la enfermedad GRACE	94
5.2.3.	Validación de las trayectorias a largo plazo (Long-term)	99
5.2.4.	Bootstrapping	100
5.3.	Análisis masivo	101
5.4.	Criterio Amiloide versus Clínico	106
5.4.1.	Amiloide positivo	106
5.4.2.	Modelo ATN	107
5.4.3.	Modelo AT(N) de los sujetos MCI/Demencia	108
5.4.4.	Análisis de tiempo de conversión y censura de MCI hacia De- mencia	111
6.	Discusiones y conclusiones	113
6.1.	Discusiones	113
6.1.1.	Población respecto los tiempos de conversión	113
6.1.2.	Modelos predictivos	113
6.1.3.	Descripción y validación de la historia natural	114
6.1.4.	Perfiles AT(N)	115
6.1.5.	Factores de riesgo	115
6.1.6.	Desarrollos futuros	116
6.2.	Conclusión	117
A.	Estadística	119
A.1.	Conceptos generales	119
A.2.	Estadísticas de Acuerdos	121
A.2.1.	Definición de Términos	121
A.2.2.	Fórmulas para el cálculo de parámetros de una prueba diag- nóstica	121
A.3.	Modelos de regresión	122
A.3.1.	Modelos de regresión lineal	122
A.3.2.	Modelos de regresión de Cox	123
B.	Medidas neuropsicológicas por dominio	125
C.	Aplicación del Control de calidad	129
C.1.	Visualización de los coeficientes	129
C.2.	Comparación entre procesamiento Cross y Long	132
C.3.	Análisis puntos fuera de tendencia en Procesamiento Cross y Long	134
C.3.1.	Comparación con estudio de Bernal Rusiel	136

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	XIX
C.3.2. Análisis longitudinal de ADNI	139
Bibliografía	147

Índice de figuras

1.1. Marcadores biológicos de alteraciones histopatológicas en la enfermedad de Alzheimer. Placas senil, constituidas por acumulaciones de péptido β -amiloide ($A\beta$), nudos neurofibrilares (NFT) formados por depósitos fibrilares de proteína TAU hiperfosforilada (pTAU), neuroinflamación, disfunción sináptica y neurodegeneración. Fuente: Janeiro et al [43]	3
1.2. Infografía Alzheimer's Disease International: Costo Global Demencia. Fuente: Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015.	4
2.1. Perfiles y categorías de biomarcadores. Fuente: Jack et al [41]	8
2.2. Nomenclatura descriptiva:estadificación cognitiva sindrómica combinada con biomarcadores. Fuente: Jack et al [41]	10
2.3. Diagrama de Venn para la agrupación de los biomarcadores ATN su interacción y el estado cognitivo C para la clasificación de los participantes. Fuente: Jack et al [41]	10
2.4. Trayectoria de medición media suavizada ponderada localmente (gráfico lowess) para cada uno de los cuatro grupos clínicos. En este gráfico, la fracción del número total de puntos de datos incluidos en la ventana deslizante se estableció en 0,7. Fuente: Bernal et al [10]	14
2.5. Potencia estadística frente a alfa (tasa de falsos positivos) para discriminar las tasas de atrofia de controles sanos (HC) estables y convertidores. Fuente: Bernal et al [10]	15
2.6. Diferencia media absoluta entre los valores de p paramétricos y no paramétricos al comparar las tasas de pérdida de volumen del hipocampo entre controles sanos y pacientes AD. Fuente: Bernal et al [10]	15
2.7. Tasa de detección (la frecuencia de verdaderos positivos) al diferenciar las tasas de pérdida de volumen del hipocampo entre sujetos controles sanos y AD, en función de alfa (umbral de valor p). Fuente: Bernal et al [10]	16
2.8. Procedimiento de validación cruzada anidado de 10 veces para el desarrollo y la evaluación de modelos. Fuente: Platerro y Tobar [61]	21
2.9. Puntajes para la predicción la conversión MCI/demencia en baseline, 12 y 24 meses [60]	25
2.10. Coeficientes asociados con los marcadores de los modelos predictivos propuestos al inicio del estudio,y sus efectos significativos en la progresión. Fuente: Platerro 21 [60]	26

2.11. Primera población de estudio (datos MRI y NMs), de los resultados en percentiles a) GRACE (izq.), b) LTJMM (der.). Fuente: Platero 21 [60]	26
2.12. Segunda población de estudio (datos MRI, NMs y CSF), de los resultados en percentiles a) GRACE (izq.), b) LTJMM (der.). Fuente: Platero 21 [60]	27
2.13. Porcentajes de los perfiles A _{Ten} en los sujetos sMCI, pMCI y demencia según el criterio A+ T+ en bale line y longitudinal. Fuente: Platero 22 [1]	29
2.14. Comparación indicadores A+ versus pTAU en Baseline. Fuente: Platero 22 [1]	30
2.15. Comparación indicadores A+ versus pTAU de manera longitudinal. Fuente: Platero 22 [1]	30
2.16. Clasificación de sujetos acorde a su tiempo de inicio. A la izquierda la distribución de sujetos según su perfil clínico y el tiempo estimado. A la derecha el tiempo de conversión de los sujetos pMCI respecto a la estimación en GRACE. Fuente: Platero 22 [1]	31
2.17. Metodología: Estrategia de tres partes. Fuente: Propia	33
2.18. Distribución de los biomarcadores de LCR coloreados según la clasificación de lectura visual de PET. (A-C) (cohorte BioFINDER) y (F-H) (cohorte ADNI): Distribución de frecuencia de $A\beta(1-42)$, $\log(pTAU / A\beta[1-42])$ y $\log(tTAU / A\beta[1-42])$, respectivamente, por clasificación PET. (D y E) (cohorte BioFINDER) y (I y J) (cohorte ADNI): diagramas de dispersión de $A\beta(1-42)$ versus pTAU (D e I) y tTAU (E y J) con los límites para la relación pTAU respectiva / $A\beta(1-42)$ (BioFINDER: 0.022, ADNI: 0.028) y tTAU / $A\beta(1-42)$ (BioFINDER: 0.26, ADNI: 0.33) se muestran como líneas diagonales. n= 277 (BioFINDER A-E) y n= 646 (ADNI, F-J). Fuente: Hasson et al [37]	35
2.19. SUVR de PET con florbetapir cortical (en relación con el cerebelo completo) y CSF $A\beta(1-42)$ (plataforma de inmunoensayo automatizado Roche Elecsys). Los umbrales (1,11 para florbetapir y 980 pg/mL para CSF $A\beta(1-42)$) se describen en los documentos de métodos de datos del estudio ADNI. Fuente: Cohen et al [15]	36
2.20. Neuroimagenes comparación cerebro sano vs paciente con AD obtenidas utilizando diferentes radiotrazadores. Fuente: Gaël Chételat [13]	37
2.21. Resumen categorías jerárquicas. Fuente: propia	41
2.22. Evolución del uso de varios algoritmos con el tiempo. SVM con kernel desconocido simplemente se indican como "SVM". OPLS: mínimos cuadrados parciales ortogonales; SVM: máquina de vectores de soporte. Fuente: Ansart et al. [4]	42
2.23. Estimaciones MMRM del cambio compuesto desde la línea de base en el ADCS-PACC	48
3.1. Detalle de cada fase del estudio ADNI. Fuente: https://adni.loni.usc.edu/	53

3.2.	Programa de estudios clínicos para todas las fases de ADNI. Fuente: https://adni.loni.usc.edu/	54
3.3.	Procedimiento PET amiloide	56
3.4.	Imágenes PET (arriba) y fusión PET/TC (abajo) negativas (-) y positivas (+) para la presencia de proteína beta-amiloide cortical realizadas con diferentes radiofármacos. De izquierda a derecha: 11C-PIB (por cortesía del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander); 18F-florbetapir (por cortesía de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona); 18F-florbetaben (por cortesía de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona); 18F-flutemetamol (por cortesía del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona). Fuente: Arbizu et al. [5]	57
3.5.	Las curvas indican cambios en cinco biomarcadores de normal a anormal durante el curso de la AD (cognición normal a demencia). Fuente: https://adni.loni.usc.edu/	62
3.6.	Pantalla de configuración de PuTTY. Fuente: Propia	64
3.7.	Activación reenvío por X11. Fuente: propia	64
3.8.	Esquema instrucción parfor en Matlab. Fuente: Help Center MathWorks	65
3.9.	Esquema protocolo de transferencia de archivos. Fuente: www.github.com	66
3.10.	Esquema general Supercomputador Magerit. Fuente: CeSViMa	68
3.11.	Esquema Arquitectura SLURM	69
4.1.	Gadget acceso a base de datos ADNI. Fuente: propia	71
4.2.	Plataforma LONI, Pestaña DOWNLOAD. Fuente: propia	72
4.3.	Menú desplegable de acceso a Data base. Fuente: propia	72
4.4.	Entorno LONI, descarga de imágenes. Fuente: propia	74
4.5.	Identificación de las principales zonas del cerebro. Fuente: www.psicoadactiva.com	79
5.1.	Población final empleada en el estudio	91
5.2.	Matriz de correlación del intercepto del conjunto evaluado en la población con medidas neuropsicológicas	96
5.3.	Matriz de correlación de la pendiente del conjunto evaluado en la población con medidas neuropsicológicas	96
5.4.	Clasificación de los sujetos acorde con la estimación tiempos de conversión. Fuente: propia	97
5.5.	Trayectorias Long Term y Short Term de los marcadores seleccionados en algoritmo No.14. En verde A-, en azul A+T- y en rojo A+T+. Fuente: propia	98
5.6.	Trayectorias Long Term y Short term de las medidas $A\beta$, pTAU, pTAU/ $A\beta$ y FDG clasificados según el clasificación clínica. Verde sMCI, azul pMCI y rojo AD. Fuente propia.	98
5.7.	Trayectorias Long Term y Short term de las medidas $A\beta$, pTAU, pTAU/ $A\beta$ y FDG clasificados según el perfil AT. Verde A-, azul A+T- y rojo A+T+. Fuente propia.	99
5.8.	Trayectorias a largo plazo del vector de características seleccionado para discriminar entre sujetos estables y progresivos con MCI según su sexo. En rojo mujeres y en azul hombres.	100
5.9.	Reconstrucción del hemisferio izquierdo al inicio del estudio , varias vistas donde se aprecia regiones con p-valores elevados. Fuente: propia	101

5.10. Reconstrucción del hemisferio izquierdo de forma longitudinal, varias vistas donde se aprecia regiones con q-valores elevados. Fuente: propia	102
5.11. Reconstrucción hemisferio derecho al inicio del estudio, varias vistas donde se aprecia regiones con q-valores elevados. Fuente:propia	103
5.12. Reconstrucción del hemisferio derecho de forma longitudinal, varias vistas donde se aprecia regiones con q-valores elevados.Fuente: propia	103
5.13. Comparación entre la reconstrucción con sujetos MCI (izquierda) y AD (derecha), de forma longitudinal (arriba) y al inicio del estudio (abajo) hemisferio izquierdo. Fuente propia	104
5.14. Comparación entre la reconstrucción con sujetos MCI (izquierda) y AD (derecha), de forma longitudinal (arriba) y al inicio del estudio (abajo) hemisferio derecho. Fuente propia	105
5.15. Positividad amiloide entre PET y Biomarcadores en Líquido Cefalorraquídeo	106
5.16. Relación entre las medidas FDG, (P)TAU y VH en población con medidas FDG y VH. De izquierda a derecha se presenta: Positividad pTAU y FDG, positividad TAU y FDG, contraste de positividad en FDG y HV (ambas medidas de Neurodegeneración)	108
5.17. Relación entre las medidas FDG, (P)TAU y VH en población con medidas FDG y CFS. De izquierda a derecha se presenta: Positividad pTAU y FDG, positividad TAU y FDG, contraste de positividad en FDG y HV (ambas medidas de Neurodegeneración)	108
5.18. Clasificación AT empleando medidas CSF ($A\beta$) al inicio del estudio	110
5.19. Clasificación AT empleando medidas CSF (pTAU/ $A\beta$) al inicio del estudio	110
5.20. Clasificación AT empleando medidas CSF ($A\beta$) a lo largo del estudio	110
5.21. Clasificación AT empleando medidas CSF (pTAU/ $A\beta$) a lo largo del estudio	111
5.22. Tiempo de conversión y censura en sujetos MCI en la población general	111
5.23. Tiempo de conversión y censura en sujetos MCI en la población con medidas CSF	112
6.1. Modelo etiológico hipotético de deterioro cognitivo leve en negro y posibles puntos de tratamiento o intervención en el estilo de vida en azul. Fuente: Fages et al [24]	117
A.1. Matriz de decisiones	121
A.2. Representación esquemática direccional de las fórmulas para calcular la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo, nótese que cada flecha comienza con la letra dividendo y termina con el divisor. Fuente: https://docs.bvsalud.org/	122
A.3. Modelo de regresión lineal. Fuente:[31]	123
A.4. Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Fuente: [31] . .	123

A.5. 3 áreas bajo la curva ROC. A) es igual a 1, modelo que predice perfectamente la ocurrencia de un evento. B) representa una situación más real, donde la predicción del modelo está en algún lado entre 1 y 0,5. C) igual a 0,5 (modelo que no es mejor que tirara una moneda para predecir la ocurrencia del evento). Fuente:[31] 123

B.1. Medidas neuropsicológicas por dominio 126

B.2. Medidas neuropsicológicas por dominio (continuación I) 127

B.3. Medidas neuropsicológicas por dominio (continuación II) 128

C.1. Gráficas de dispersión de los valores mínimos del coeficiente de correlación de Pearson (eje de abcisas) e índices de Sorensen-Dice (eje de ordenadas) de cada uno de los 799 sujetos. A la izquierda se muestran los valores para el volumen hipocampal y a la derecha los valores para el espesor de la corteza cerebral. 130

C.2. Gráficas de dispersión de los valores mínimos del coeficiente de correlación de Pearson (eje de abcisas) e índices de Sorensen-Dice (eje de ordenadas) de cada uno de los 44 sujetos con AD. 130

C.3. Comparación entre el los valores del volumen del hipocampo (arriba) y el de la corteza cerebral (abajo) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer (stats) y los marcadores en la tabla Tresults. Se muestran las comparaciones para el hemisferio izquierdo (izquierda) y el derecho (derecha) 131

C.4. Comparación entre el los valores del volumen del hipocampo y el de la corteza cerebral tanto del hemisferio izquierdo como del derecho en la población con demencia 131

C.5. Comparación entre los valores del volumen del hipocampo (izquierda) e intracraneal (derecha) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos de ADMIMERGE con FreeSurfer 4.4. Población total. 132

C.6. Comparación de los valores del volumen ventricular obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos de ADNIMERGE con FreeSurfer 4.4. Población total. 132

C.7. Comparación entre los valores del volumen del hipocampo (izquierda) e intracraneal (derecha) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos de ADMIMERGE con FreeSurfer 4.4. Población con demencia 133

C.8. Comparación de los valores del volumen ventricular obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 versus los de ADNIMERGE con FreeSurfer 4.4. Población con demencia. 134

C.9. Identificación puntos fuera de tendencia gráfica comparativa del Volumen Hipocampal. Población con demencia 134

C.10. Identificación puntos fuera de tendencia gráfica comparativa del Volumen Ventricular. Población con demencia 135

C.11. Comparativa de las trayectorias medias suavizadas del volumen hipocampal normalizado (izquierda) y del espesor de la corteza entorrinal (derecha) entre la población actual y la de Bernal en los diferentes estadios de la enfermedad. 137

C.12.Comparativa de las trayectorias medias suavizadas del volumen hipocampal normalizado y del espesor de la corteza entorrinal en el estudio de Guillermo Illana.	138
C.13.Histogramas de la distribución de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal normalizado NHV en sujetos sMCI (izquierda) y pMCI (derecha)	138
C.14.Histogramas de la distribución de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual de la corteza entorrinal ECT en sujetos sMCI (izquierda) y pMCI (derecha)	139
C.15.Histogramas de la distribución de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal normalizado NHV (izquierda) y de la corteza entorrinal ECT (derecha) en sujetos AD	139
C.16.Comparación del volumen hipocampal en cada hemisferio usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)	140
C.17.Comparación del grosor de la corteza entorrinal en cada hemisferio usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)	141
C.18.Comparación del grosor del volumen hipocampal ambos hemisferios en conjunto usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)	141
C.19.Comparación de la corteza entorrinal ambos hemisferios en conjunto usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)	142
C.20.Comparación del volumen ventricular lateral en ambos hemisferios usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)	142
C.21.Comparación del volumen intra craneal total usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)	143
C.22.Comparación del volumen hipocampal en cada hemisferio usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)	143
C.23.Comparación del grosor de la corteza entorrinal en cada hemisferio usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)	144
C.24.Comparación del volumen hipocampal ambos hemisferios en conjunto usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)	144
C.25.Comparación del grosor de la corteza entorrinal ambos hemisferios en conjunto usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)	145
C.26.Comparación del volumen ventricular lateral en ambos hemisferios usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)	145
C.27.Comparación del volumen intra craneal total usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)	146

Índice de tablas

2.1. Rendimiento de los puntos de corte de los biomarcadores de CSF frente a la PET de β -amiloide visual en BioFINDER y ADNI	34
4.1. Algoritmo 1: newADNIMERGE	72
4.2. Algoritmo 3: getNIIFiles	74
4.3. Algoritmo 4: FS_recon_all_cross.m	76
4.4. Algoritmo 5:FS_recon_all_base.m	76
4.5. Algoritmo 6: FS_recon_all_long.m	77
4.6. Algoritmo 7: getAsegAparcADNILong	80
4.7. Algoritmo 8: joint_AsegAparc_AD	81
4.8. Algoritmo 9: joinNII_ADNIMERGE_AD	82
4.9. Algoritmo 10: comparative_Long_R	84
4.10. Algoritmo 11: builtPredictiveModels_MCItoAD_fast_Magerit_v1_1	85
4.11. Algoritmo 12: analysis_withSavedData_ADN	86
4.12. Algoritmo 13: tableGraceMCI_1	87
4.13. Algoritmo 14: plot_grace_MCI_1	88
5.1. Características clínicas, demográficas y medidas de volumetría de los sujetos de la población compuesta por aquellos con tests neuropsicológicos y datos obtenidos a partir del procesamiento de imágenes.	92
5.2. Resultados Cox al inicio del estudio (bl). Ord.=orden, Frec.=Frecuencia	93
5.3. Resultados Cox Extendido al mes 12. Ord.=orden, Frec.=Frecuencia .	94
5.4. Resultados Cox Extendido al mes 24. Ord.=orden, Frec.=Frecuencia .	94
5.5. Valores del rendimiento del conjunto de características con que se entreno el modelo	95
5.6. Comparación entre los valores medios por grupo clínico al inicio del estudio, con respecto a los valores estimados por GRACE al inicio de la demencia y los puntos de corte utilizados en la práctica clínica para determinar la progresión a demencia	99
5.7. Rendimiento de los puntos de corte de los biomarcadores de CSF frente a la PET de β -amiloide referenciada con AV45 en datos ADNI	106
5.8. Algoritmo empleado para obtener las medidas de concordancia A+ .	107
5.9. Porcentaje de positividad AT en los grupos sMCI, pMCI y Demencia en Baseline	109
5.10. Porcentaje de positividad AT en los grupos sMCI, pMCI y Demencia a lo largo de las visitas	109

5.11. Clasificación de los sujetos sMCI y pMCI en convertidores rápidos (menos de 48 meses) en la población general y con medidas de CSF . . .	111
5.12. Sujetos MCI según tiempo de conversión o censura en la población general y con medidas CSF	112
C.1. Datos relativos al punto a	135
C.2. Datos relativos al punto b	135
C.3. Datos relativos al punto c	135
C.4. Datos relativos al punto d	136
C.5. Datos relativos al punto e	136
C.6. Detalle de los valores del volumen hipocámpal de los puntos fuera de tendencia	136
C.7. Detalle de los valores del volumen ventricular de los puntos fuera de tendencia	136

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación del proyecto

En la actualidad cada vez es más necesario analizar masivamente los datos disponibles de una población y extraer conclusiones útiles a partir de ellos. En muchas industrias el aprendizaje automático y la inteligencia artificial han significado una revolución hacia el futuro y la prosperidad.

En la investigación médica, el tratamiento y análisis de datos recogidos durante estudios epidemiológicos o ensayos clínicos tiene como finalidad mejorar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mayormente prevalentes.

Al aplicar técnicas modernas de aprendizaje automático en grandes cantidades de datos de pacientes, se pueden obtener modelos sólidos y de alto rendimiento para identificar nuevos marcadores de riesgo, predecir la progresión del deterioro cognitivo a demencia, así como predecir la enfermedad futura antes de los síntomas clínicos [64] .

1.1.1. El cerebro en el envejecimiento

El envejecimiento es una característica poblacional de alto interés para muchas disciplinas como la economía, demografía, ciencias médicas e investigación.

El envejecimiento puede definirse como la medida en que los organismos pierden vitalidad, volviéndose más vulnerables y frágiles a su entorno, en un proceso progresivo e irreversible que culmina con la muerte. Esto puede asociarse a la interacción en diferente magnitud de factores tales como la dieta, genética, actividad física, estimulación cognitiva, el estilo de vida y entorno de desarrollo.

En la actualidad, son más quienes alcanzan la vejez, de acuerdo con la OMS la esperanza de vida media mundial pasó de 66,5 años en 2000 a 72 en 2016 (74,2 años en las mujeres y 69,8 en los hombres) y se prevé que siga incrementando a medida que los desarrollos tecnológicos y médicos evolucionen y se masifiquen. España tiene una esperanza de vida de 84.6 años y para el 2050 alcanzará los 87 [55], y para los países más desarrollados se estima que la esperanza de vida alcance los 77,1 años [16] .

Individuos de la misma edad cronológica pueden llegar a la vejez de diferente manera. Los cambios morfológicos, bioquímicos, metabólicos y circulatorios en el cerebro, pueden presentarse de dos maneras: como un declive normal que acompaña al envejecimiento fisiológico o como el deterioro de las funciones cognitivas asociado a enfermedades típicas del envejecimiento. Es así como cada vez es más importante distinguir los límites entre uno y otro estado.

No existe una relación entre la edad cronológica y el número de neuronas, aunque se sabe que a partir de los 40 años el volumen neuronal se reduce a una razón de 3 % [48] ninguno de estos factores son determinantes para caracterizar el declive cognitivo; sin embargo, la existencia de otros factores endógenos y su interrelación predisponen a que el declive cognitivo se convierta en enfermedad.

- **Degradación y agregación defectuosa de proteínas:**

La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por presentar degradación y agregación defectuosa de proteínas. [57] Las modificaciones en las proteínas, como carbonilación, nitración y unión cruzada proteína-proteína, se asocian por lo general con pérdida de función. Ocasionando, por un lado al desdoblamiento y degradación de las proteínas dañadas, o por el otro, a su agregación, resultando en acumulación como inclusiones citoplásmicas. [59]

- **Formación de radicales libres:**

Los radicales libres son moléculas altamente reactivas, que se producen durante la respiración mitocondrial, su acumulación produce estrés oxidativo, capaz de ocasionar daños a moléculas de ADN, lípidos o proteínas. [48] [57] Con los años la actividad respiratoria mitocondrial produce más radicales libres y su eliminación se torna ineficiente. Cabe mencionar que la proteína beta-amiloide favorece la génesis y liberación de radicales libres de oxígeno.

- **Alteración de funciones circulatorias y bioenergéticas:**

El flujo de sangre al cerebro se va perdiendo con la edad, debilitando la barrera hematoencefálica y con ello presentando menos resistencia a la intrusión de moléculas y otras células como amiloides y linfocitos, respectivamente. Los vasos sanguíneos se van endureciendo (arterosclerosis) causada por la acumulación de lipoproteínas oxidadas, generadas por los procesos de neuroinflamación. [48] [57]

Con un sistema de irrigación deficiente, existe un déficit en el abastecimiento de oxígeno y nutrientes, la mitocondria reduce la producción de trifosfato de adenosina (ATP) generando alteraciones metabólicas, lo cual trae como consecuencia una disminución de la neurotransmisión y de las funciones normales del cerebro [59].

- **Procesos Neuroinflamatorios:**

Las glías son células esenciales para el adecuado funcionamiento del tejido nervioso, brindando a las neuronas soporte, nutrición, manejo de desechos y por sobre todo protección. [54]

El avance de la edad se acompaña de un aumento de glía, y de la activación de las células que la conforman (microglía y astrocitos) provocando cuadros de inflamación, volviéndose crónica (inflammaging) cuando hay una disminución de la eficacia y regulación de los mecanismos de defensa y limpieza de los desechos celulares y moleculares [48].

La microglía y los astrocitos pueden promover los depósitos de $A\beta$ amiloide, así como varios péptidos amiloides y la Proteína Precursora Amiloide (APP) son potentes activadores gliales que promueven la respuesta inflamatoria [57]

1.1.2. Enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer

De acuerdo con el National Institute of Neurological Disorder and Stroke Study (NINDSS), hay más de seiscientas enfermedades neurodegenerativas (Neurodegenerative disease, ND) de las cuales se destaca por su prevalencia el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica. Según Paola Barbarino, CEO de Alzheimer's Disease International: "El índice global de publicaciones sobre enfermedades neurodegenerativas en comparación con el cáncer es de un increíble 1:12".

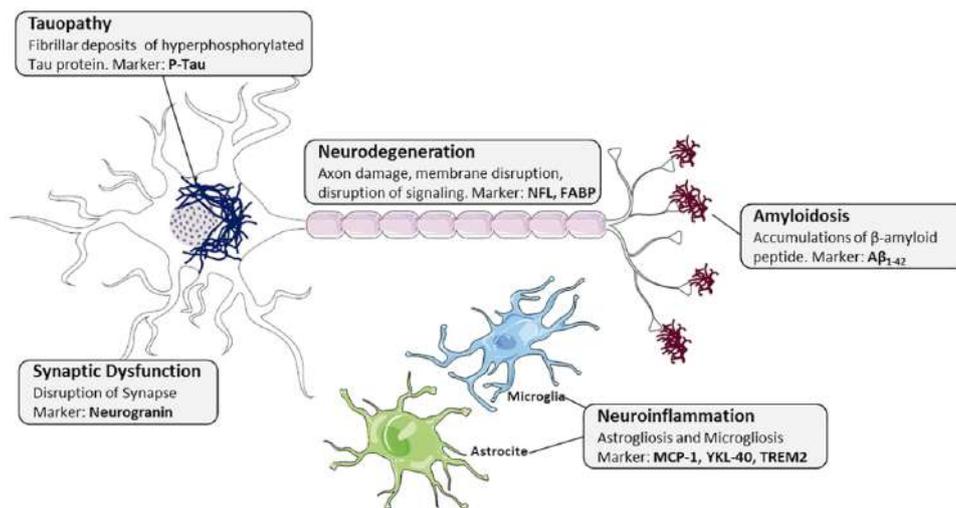


Figura 1.1: Marcadores biológicos de alteraciones histopatológicas en la enfermedad de Alzheimer. Placas senil, constituidas por acumulaciones de péptido β -amiloide ($A\beta$), nudos neurofibrilares (NFT) formados por depósitos fibrilares de proteína TAU hiperfosforilada (pTAU), neuroinflamación, disfunción sináptica y neurodegeneración. Fuente: Janeiro et al [43]

La Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's disease, AD), tiene cifras de prevalencia que van del 1-2% a los 65-70 años, hasta del 30% en mayores de 85. [12] [28] El cerebro de los pacientes con AD muestra una disminución en su volumen, manifestándose principalmente en el lóbulo temporal, hipocampo y amígdala, produciendo pérdida de orientación, memoria e incluso cambios en la conducta. [7] En estudios *post mortem* de pacientes con AD se observa una importante presencia de microglía y astrocitos activados alrededor de las placas amiloides, con niveles elevados de marcadores inflamatorios (citoquinas) en líquido cefalorraquídeo y plasma.

Se relaciona principalmente a esta enfermedad con las altas concentraciones de proteína amiloide $A\beta$ denominados *placas seniles* y los almacenamientos intra neu-

ronales de proteínas TAU hiperfosforilada denominados *ovillos neurofibrilares* en determinadas áreas cerebrales. La patología de la proteína TAU se expresa en neuritas distróficas alrededor de los β aminoide y en neuronas con degeneración neurofibrilar, observándose procesos inflamatorios y estrés oxidativo.

1.1.3. Impacto socioeconómico del Alzheimer

La demencia Alzheimer es una enfermedad con un desarrollo silencioso, lento e irreversible, con un impacto profundo en la familia y en la sociedad, tanto por los altos costos que implica el cuidado y tratamiento de una persona que padece esta enfermedad como por su acelerado avance epidemiológico actual.

Teniendo en cuenta los costos de los exámenes médicos de detección y control, el de los profesionales de la salud, equipo de imagenología, cuidadores, adecuación de entornos, entre otros, los costes directos asociados al Alzheimer son bastante más elevados que en otros padecimientos.

En el Informe Mundial sobre el Alzheimer del 2019 [8], se detalla que el costo anual de la demencia se estimó en 1 billón de dólares, una cifra que se duplicará para 2030.

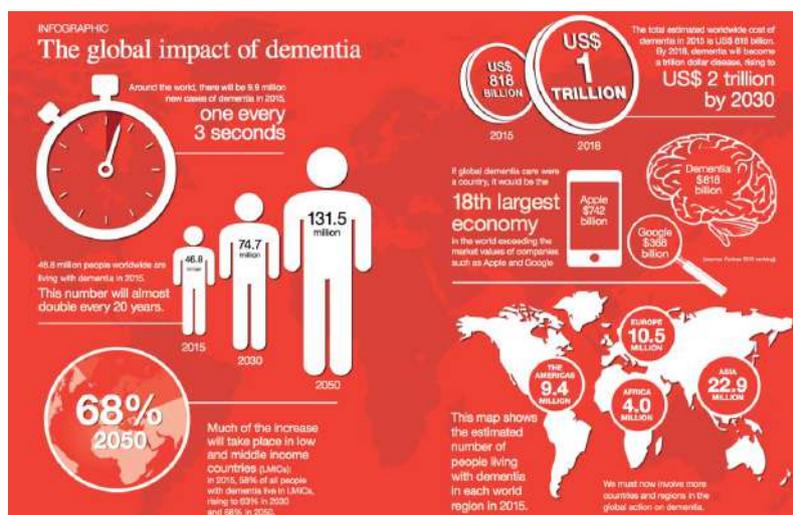


Figura 1.2: Infografía Alzheimer's Disease International: Costo Global Demencia. Fuente: Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015.

1.2. Orientación del estudio

El estudio se enfoca en el análisis masivo de datos provenientes de la cohorte **ADNI** (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), concentrándose en la progresión de los pacientes con Deterioro Cognitivo Leve y enfermedad Alzheimer a través del tiempo.

Además se analizará el deterioro cognitivo y los cambios patológicos de las subpoblaciones de estudio, mediante el uso de las puntuaciones de ciertas medidas neuropsicologías; así como, valores y ratios de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y de imagen.

Por otra parte, empleando visión artificial se adicionará información extraída de los marcadores procedentes de imágenes de resonancia magnética. La incorporación de nueva información permitirá desarrollar estudios de carácter longitudinal y brindará mejores rendimientos al integrarlos en modelos lineales [4].

1.3. Objetivos

Los objetivos que se plantean alcanzar se detallan a continuación

- Analizar la evolución de la patología Alzheimer en pacientes de la cohorte ADNI con MCI y demencia al inicio del estudio.
- Determinar los biomarcadores con mayor poder predictivo asociados a la demencia Alzheimer
- Contrastar la progresión de los marcadores asociados a demencia Alzheimer con los perfiles ATN de los pacientes
- Analizar la evolución de la enfermedad empleando datos proveniente de imágenes de resonancia magnética y visualizar la información con ayuda de un software de procesamiento de imágenes cerebrales
- Ampliar la base de datos heredada con información proveniente del procesamiento de nuevas imágenes o visitas clínicas
- Analizar con perspectiva de género las aportaciones y limitaciones de la información y datos empleados durante el desarrollo del trabajo.

1.4. Estructura del documento

A continuación y para facilitar la lectura del documento, se detalla el contenido de cada capítulo.

- En el capítulo 1 se realiza una breve introducción al proyecto.
- En el capítulo 2 se hace un repaso por los artículos científicos en los que se sustenta el proyecto.
- En el capítulo 3 muestra los materiales empleados y donde obtenerlos.
- En el capítulo 4 se explican los diferentes métodos empleados en el tratamiento y preparación de los datos.
- En el capítulo 5 se exponen los resultados obtenidos.
- En el capítulo 6 se exponen las conclusiones del proyecto y la discusión.

Capítulo 2

Estado del arte

En este capítulo se hace un repaso por los artículos científicos que sustentan el desarrollo del proyecto

2.1. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

Marco de investigación NIA-AA: Hacia una definición biológica de la enfermedad de Alzheimer

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (National Institute on Aging and Alzheimer's Association, NIA-AANIA-AA) promueve un marco común para definir y estadificar la enfermedad. El marco está previsto para la investigación observacional e intervencionista, no para la atención clínica de rutina.

El objetivo general es proporcionar a los investigadores un lenguaje común para identificar y clasificar a los participantes de los estudios que no presentaban alteraciones cognitivas, pero sí biomarcadores anormales de Alzheimer (AD). Además de facilitar la notificación estandarizada de los resultados de las investigaciones.

Este marco es una plataforma flexible para generar y probar hipótesis sobre las interacciones entre diferentes procesos patológicos (indicados por biomarcadores) y síntomas cognitivos en personas vivas. La aplicación de biomarcadores debe armonizarse conceptualmente a lo largo del continuo de la enfermedad en lugar de entidades clínicas independientemente de los síntomas cognitivos. Se sugiere **definir** y **estadificar** la enfermedad de manera biológica más que sindrómica, puesto que puede no haber síntomas de demencia ¹ y tener AD.

El marco de investigación debe funcionar en dos contextos principales:

- **Estudios de observación de cohortes:** de carácter longitudinal, examinarán hasta qué punto las relaciones temporales y los patrones de signos, síntomas y biomarcadores esperados por este marco se alinean con lo que se observa.

¹Se destaca que la demencia no es una enfermedad sino más bien un síndrome compuesto por signos y síntomas que pueden ser causados por múltiples enfermedades, una de las cuales es la AD

- **Ensayos de intervención:** o ensayos aleatorios controlados por placebo, empleados para que los investigadores puedan evaluar los efectos de las intervenciones en los resultados.

2.1.1. Perfiles y categorización de los biomarcadores

Los biomarcadores utilizados en la investigación sobre la AD y el envejecimiento cerebral se clasifican en tres grupos basados en la naturaleza del proceso patológico que cada uno mide. Sin ninguna jerarquía, el perfil ATN se conforma según la siguiente descripción.

- **Etiqueta A:**
Biomarcadores de las placas $A\beta$ obtenidos por PET amiloide cortical o $A\beta$ 42, o $A\beta$ 42 / $A\beta$ 40 en CSF.
- **Etiqueta T:**
Biomarcadores de TAU fibrilar (ovillos neurofibrilares). TAU fosforilada [p-TAU] elevada en el CSF (refleja un estado patológico anormal asociado con la formación de TAU de PHF) y PET TAU cortical
- **Etiqueta N:**
biomarcadores de neurodegeneración o lesión neuronal asociados a TAU total [t-TAU] en CSF, hipometabolismo de la FDG PET y atrofia en la resonancia

Los biomarcadores se pueden etiquetar como normal (-) o anormal (+), esto sugiere una categorización dentro del continuo del Alzheimer tal y como se ve en la figura 2.1.

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Figura 2.1: Perfiles y categorías de biomarcadores. Fuente: Jack et al [41]

La binarización del estado de estos biomarcadores en positivo o negativo, a partir de un punto de corte explícito, sirve como criterios de inclusión y exclusión de las medidas. Las ocho posibles combinaciones de los tres marcadores se expresan como “**perfiles de biomarcadores**”. La estadificación se puede lograr combinando información de cada uno de los tres grupos de biomarcadores; cuantos más grupos de biomarcadores sean anormales, más avanzada será la etapa patológica.

2.1.2. Definición de AD

A pesar de que el Alzheimer tradicionalmente ha sido definido como una demencia amnésica multidominio, este cuadro clínico no es sensible ni específico para el cambio neuropatológico que engloba la AD. Los síntomas cognitivos por sí solos no son una forma ideal de definir la AD.

Se recomienda un enfoque donde los cambios neuropatológicos detectados por biomarcadores definen la enfermedad. De manera general, los biomarcadores amiloides representan la evidencia más temprana de cambio neuropatológico de la AD detectable actualmente en personas vivas, pero por sí sola no es determinante de daño cognitivo. Por esto, el comité acordó que debe haber evidencia de anomalías en biomarcadores $A\beta$ y TAU patológica para aplicar la etiqueta Enfermedad de Alzheimer [41].

Las medidas para definir la AD deben ser más específicas que las empleadas para determinar su gravedad. La conjugación de los marcadores Amiloide y TAU son necesarios para el diagnóstico patológico de la AD. Los biomarcadores $A\beta$ determinan si un individuo se encuentra o no en el continuo de Alzheimer, mientras que los de TAU determinan si alguien que se encuentra en el continuo de Alzheimer tiene la enfermedad. La clasificación de la gravedad es determinada por los biomarcadores de lesión neurodegenerativa/neuronal y los síntomas cognitivos. Los biomarcadores del grupo N proporcionan información importante sobre la estadificación de la enfermedad pero no una medida exacta del daño neurológico asociado al desarrollo de demencia por Alzheimer.

2.1.3. Nomenclatura

La conjugación de los perfiles de biomarcadores pueden relacionándose a su vez con el estado cognitivo: Cognitivamente Intacto (Cognitively Unimpaired, CU), Deterioro Cognitivo Leve (Mild Cognitive Impairment, MCI) y demencia. La figura 2.2 ilustra el principio de que el perfil de biomarcadores y la estadificación cognitiva representan fuentes de información independientes.

En la figura 2.2, se diferencian tres categorías de biomarcadores generales: aquellos con biomarcadores de AD normales (sin color), aquellos con cambios patológicos sin AD (gris oscuro) y aquellos que están en el continuo de Alzheimer (gris claro).

El sistema de biomarcadores AT(N) no implica un orden específico de eventos ni causalidad. Es un sistema para agrupar biomarcadores y clasificar a los participantes de la investigación sobre la base de perfiles de biomarcadores [41].

		Cognitive stage		
		Cognitively Unimpaired	Mild Cognitive Impairment	Dementia
Biomarker Profile	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI(Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	non-Alzheimer's pathologic change with MCI	non-Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁺			
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			

Figura 2.2: Nomenclatura descriptiva:estadificación cognitiva sindrómica combinada con biomarcadores. Fuente: Jack et al [41]

Los biomarcadores de neurodegeneración y los de presencia de AD no son directamente comparables, la combinación de un estudio anormal de MRI, t-TAU CSF o FDG PET con un biomarcador Amiloide anormal proporciona una predicción mucho más poderosa del deterioro cognitivo futuro que un estudio Amiloide anormal solo. Por el contrario, el uso de un diagnóstico clínico de AD para determinar la ausencia de enfermedad se asocia con una tasa de error superior al 50 % en los ancianos. El marco aborda de definición biológica del AD con el fin de unificar los esfuerzos y mejorar el planteamiento de las investigaciones relacionadas con el deterioro cognitivo (C) como un síntoma antes que como la enfermedad en si.

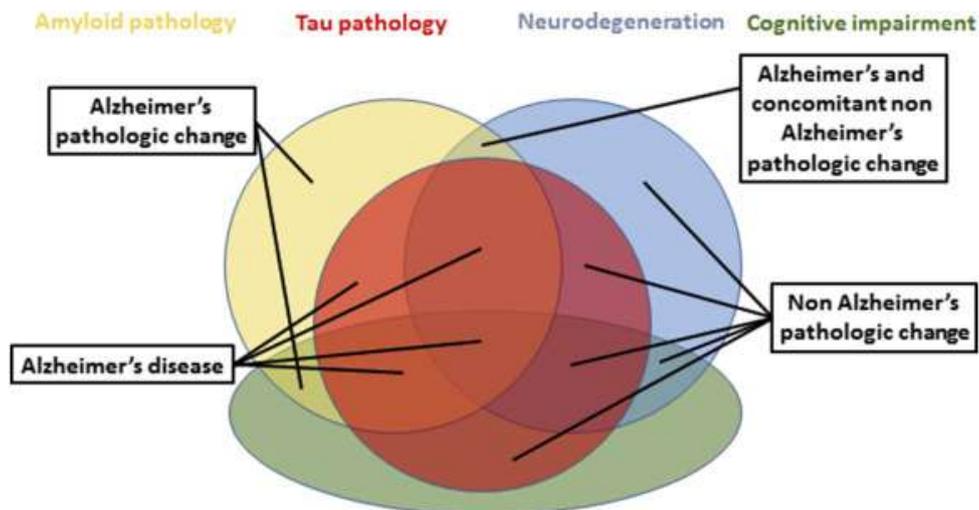


Figura 2.3: Diagrama de Venn para la agrupación de los biomarcadores ATN su interacción y el estado cognitivo C para la clasificación de los participantes. Fuente: Jack et al [41]

2.2. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with Linear Mixed Effects models

Análisis estadístico de datos de neuroimagen longitudinal con modelos lineales de efectos mixtos

Este artículo defiende el uso de modelamientos de efectos lineales mixtos para el tratamiento longitudinal de los datos. Además de herramientas computacionales para el análisis de neuro imágenes como método de estudio alternativo usa el conjunto de datos y resonancia magnética estructural longitudinal de ADNI.

2.2.1. Datos longitudinales

El objetivo es caracterizar los cambios en las medidas de los individuos a lo largo del tiempo y su asociación con factores clínicos, experimentales o biológicos. Así, al agrupar los datos de una población se podría predecir con mayor precisión la trayectoria de la medición de un individuo. Los datos longitudinales se caracterizan por:

- Reflejan un proceso continuo en el tiempo.
- Por lo general, las mediciones en serie obtenidas para un solo sujeto se correlacionan positivamente. Mayor correlación en medidas repetidas cercanas en el tiempo versus aquellas que están más distantes.
- La variación entre sujetos no suele ser constante durante la duración del estudio.
- La falta de datos y la falta de tiempo uniforme son comunes.

2.2.2. Modelado de efectos mixtos lineales para datos longitudinales

Para el modelamiento de datos longitudinales se debe considerar por una parte la trayectoria de la media de las mediciones a lo largo del tiempo; y por otra, la estructura de correlación entre las mediciones en serie. Los modelos para la media y la covarianza son interdependientes porque el vector de residuos depende de la especificación del modelo para la media [10].

Los modelos lineales de efectos mixtos (LME) expresan la medición de la media como una combinación lineal de un conjunto de variables independientes. Introducen los efectos aleatorios proporcionando modelos flexibles y mesurados para la covarianza, particularmente adecuado para manejar datos longitudinales que tienen un tiempo irregular. Los LME distinguen explícitamente y permiten el análisis de las fuentes de variabilidad entre sujetos y dentro de ellos (varianza σ^2).

La ecuación de partida para los LME es:

$$Y_i = X_i\beta + Z_ib_i + e_i \quad (2.1)$$

Donde:

Y_i = vector $n_i \times 1$ de mediciones en serie para el sujeto i (e.g. medidas longitudinales de espesor o volumen derivadas de IRM).

n_i = número de mediciones seriales del sujetos específico.

X_i = matriz de diseño del sujeto $n_i \times p$ para los **efectos mixtos** (variables como género, educación, grupo clínico, genotipo y tiempo de exploración).

$\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)^\tau$ es un vector $p \times 1$ de coeficientes regresión de **efectos fijos** desconocidos.

Z_i = matriz de diseño $n_i \times q$, $q \leq p$ para los **efectos aleatorios** (e.g. tiempo de exploración). Vincula el vector de efectos aleatorios b_i a Y_i y sus columnas son un subconjunto de X_i .

$b_i = (b_{i1}, b_{i2}, \dots, b_{iq})^\tau$ es un vector $q \times 1$ de efectos aleatorios.

$e_i = (e_{i1}, e_{i2}, \dots, e_{in_i})^\tau$ vector $n_i \times 1$ de errores de medición.

El modelo LME proporciona una distinción importante entre las medias condicional y marginal de Y_i . La media condicional del sujeto de Y_i , dado b_i es:

$$E(Y_i|b_i) = X_i\beta + Z_ib_i \quad (2.2)$$

y la media marginal es:

$$E(Y_i) = X_i\beta \quad (2.3)$$

lo que supone que el vector de efectos fijos β es el mismo para para todos los individuos y y tiene interpretaciones promediadas por la población. Mientras que b_i constituye coeficientes de regresión específicos del sujeto, que describen la trayectoria media del i -ésimo individuo [10] .

Considere el siguiente modelo LME simple, que tiene un intercepto y una pendiente que varían aleatoriamente, lo que permite que las mediciones de cada individuo tengan su propia trayectoria *media* lineal única:

$$E(Y_{ij}) = (\beta_1 + b_{11}) + (\beta_2 + b_{21})t_{ij} + e_{ij} \quad (2.4)$$

Donde: Y_{ij} = j -ésima medición del sujeto i

t_{ij} = momento de la medición

$j = 1, \dots, n_i$

Dado un modelo para la media, la estructura de covarianza está determinada por la elección de los efectos aleatorios. El conjunto apropiado de efectos aleatorios puede identificarse a través de la prueba de cociente de probabilidad.

Con el fin de proporcionar una estimación más precisa del poder del estudio realizado se emplea una distribución F no central para realizar cálculos de potencia para pruebas de hipótesis de efectos fijos.

2.2.3. Datos ADNI longitudinales

Los datos longitudinales de neuroimagen son procesados usando el Software Free-Surfer V5.1.0, empleando su función de procesamiento longitudinal. Para cada imagen MRI se calcula las medidas de grosor específicas del sujeto en todo el manto

cortical y dentro de las regiones corticales de interés (ROI) definidas anatómicamente, como la corteza entorrinal, estimaciones de volumen de una amplia gama de estructuras subcorticales como el hipocampo y estimaciones del volumen intracraneal (ICV). Los volúmenes de los dos hipocampos se suman para obtener el volumen total y las medidas de grosor promedio de las regiones de interés de la corteza entorrinal bilateral para calcular el grosor medio dentro de la corteza entorrinal [10].

La creación de una plantilla específica del sujeto, basada en los escaneos en diferentes puntos en el tiempo, y el procesamiento de las exploraciones de MRI en serie conducen a un mayor poder estadístico y una mejor agrupación en función de las tasas de atrofia. Bernal et al se enfoca en dos biomarcadores derivados de resonancia magnética típicamente asociados con AD temprano: el grosor medio dentro de la corteza entorrinal (promediado entre hemisferios; **ECT: grosor de la corteza entorrinal**) y el volumen total del hipocampo (**HV**). A pesar de la variedad de tipos de escáner empleados en ADNI las conclusiones generales sobre los cambios longitudinales no se modificaron.

A menos que se especifique lo contrario, todos los análisis incluyeron las siguientes variables independientes como efectos fijos [10]:

- Tiempo desde el inicio.
- Pertenencia al grupo clínico.
- Interacción entre los indicadores del grupo clínico y el tiempo desde el inicio.
- Edad inicial.
- Sexo.
- Estado del genotipo APOE.
- La interacción entre el estado del genotipo APOE y el tiempo (de exploración) desde el inicio.
- Educación.

Una estimación del volumen intracraneal (ICV) se incluyó como efecto fijo para el análisis de HV, pero no de ECT ya que no hubo asociación significativa con este último. En todos los análisis, tanto el **intercept** como el **tiempo** se incluyeron en el modelo final como efectos aleatorios. Esto sugiere que la simetría compuesta no se mantuvo para HV y ECT en el ADNI longitudinal [10].

2.2.4. Ventajas de la metodología LME

Empleando la metodología de LME en los cuatro grupos clínicos estudiados (Control [HC], MCI estable, MCI convertidor, Alzheimer) se puede caracterizar sus diferencias y las trayectorias de las tendencias sin incluir términos de orden superior para el tiempo.

En la figura 2.4 se puede apreciar una curva suave al centrar una ventana de tamaño fijo en cada punto de tiempo y ajustar una línea recta a los datos dentro de esta. La estimación más baja de la media en un punto de tiempo son simplemente los valores predichos en ese punto de tiempo de la línea de regresión ajustada.

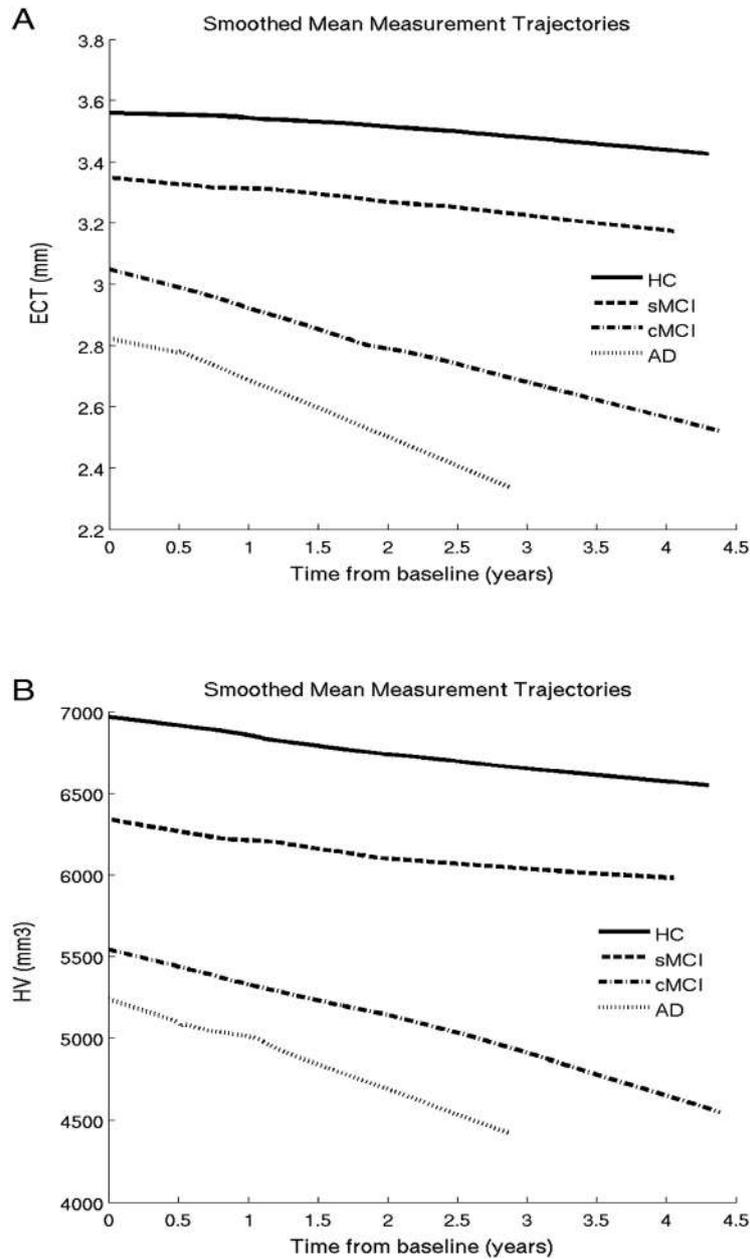


Figura 2.4: Trayectoria de medición media suavizada ponderada localmente (gráfico lowess) para cada uno de los cuatro grupos clínicos. En este gráfico, la fracción del número total de puntos de datos incluidos en la ventana deslizante se estableció en 0,7. Fuente: Bernal et al [10]

En la figura 2.5 se muestra el poder retrospectivo para comparar las tasas de falsos positivos para atrofia entre sujetos control estables y convertidores de la cohorte ADNI. Se aprecia mayor poder predictivo en HV frente a ECT.

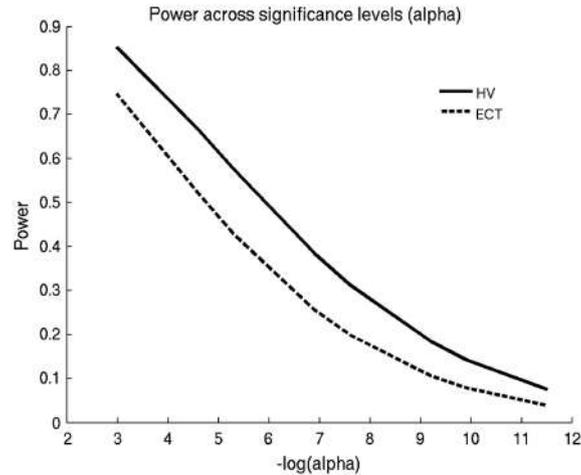


Figura 2.5: Potencia estadística frente a alfa (tasa de falsos positivos) para discriminar las tasas de atrofia de controles sanos (HC) estables y convertidores. Fuente: Bernal et al [10]

También se hace una comparación del enfoque LME² con dos métodos altamente usados, medidas repetidas ANOVA³ (rm-ANOVA) y análisis transversal de la pendiente (x-slope). El interés se centra en evaluar la especificidad, sensibilidad y confiabilidad de los tres métodos en un diseño longitudinal al evaluar las tasas de pérdida de HV en sujetos control y AD.

Considerando la concordancia entre los valores de p paramétricos y no paramétricos como una **medida de la especificidad** del modelo paramétrico para diferentes tamaños de muestra y diferentes métodos. Los resultados revelaron que tanto LME como x-slope proporcionaron una especificidad significativamente mayor que rm-ANOVA (figure 2.6).

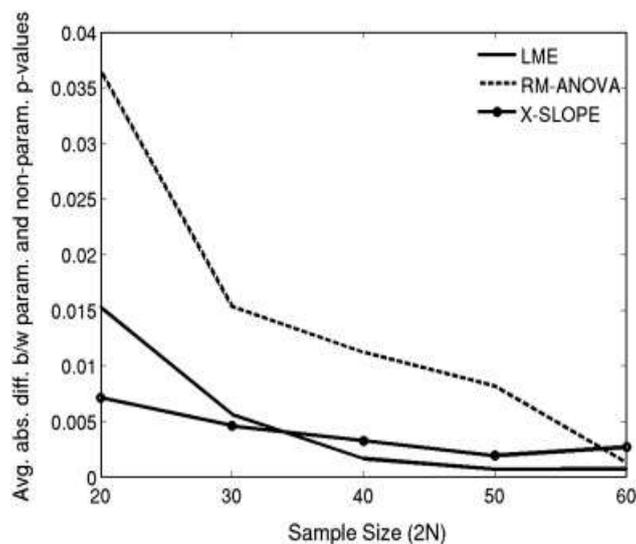


Figura 2.6: Diferencia media absoluta entre los valores de p paramétricos y no paramétricos al comparar las tasas de pérdida de volumen del hipocampo entre controles sanos y pacientes AD. Fuente: Bernal et al [10]

² con intercepto aleatorio y pendiente

³ de efectos aleatorios

La sensibilidad se evaluó calculando la tasa de verdaderos positivos para la afirmación que "existe una diferencia entre las tasas de atrofia del hipocampo de los sujetos sanos frente a los AD". Como se aprecia en la figura 2.7 el enfoque LME es superior a los otros dos.

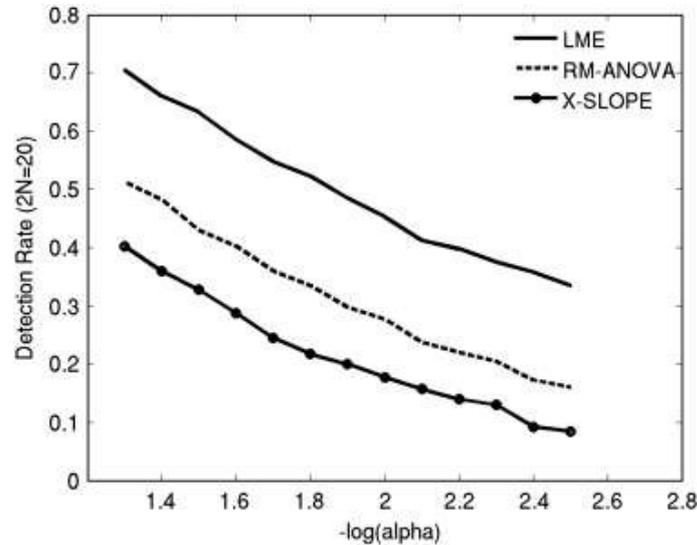


Figura 2.7: Tasa de detección (la frecuencia de verdaderos positivos) al diferenciar las tasas de pérdida de volumen del hipocampo entre sujetos controles sanos y AD, en función de alfa (umbral de valor p). Fuente: Bernal et al [10]

La frecuencia con la que un método diferencia las tasas de pérdida de volumen del hipocampo entre controles sanos y pacientes con AD (**repetibilidad**), se cuantifico comparando los resultados entre las dos muestras de sujetos evaluadas, la velocidad con la que cada método identifico la diferencia entre ambas, señala que LME produce hallazgos longitudinales que tienen más probabilidades de ser repetibles en una muestra independiente [10].

2.3. Longitudinal survival analysis and two-group comparison for predicting the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease

Análisis de supervivencia longitudinal y comparación de dos grupos para predecir la progresión del deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer.

Los modelos predictivos de progresión de la enfermedad con deterioro cognitivo leve (MCI) a enfermedad de Alzheimer (AD) con datos longitudinales (en el continuo del tiempo) muestran mejores resultados que los basados en estudios transversales (en un periodo de tiempo determinado).

Los estudios longitudinales de pacientes con MCI tienen básicamente dos objetivos [61] :

1. Maximizar la precisión de la predicción de la conversión a AD utilizando una

combinación de marcadores.

2. Identificar un pequeño grupo de marcadores interpretables que pueden ayudar a comprender la evolución de la AD.

Los modelos predictivos que toman en cuenta imágenes de resonancia **magnética (MRI) y medidas neuropsicológicas (NM) son menos invasivos** y tienen una buena precisión al momento de predecir la conversión de pacientes con MCI a AD (sujetos pMCI). Al incluir otros factores como por ejemplo, demográficos, genéticos y clínicos, permiten predecir y ajustar las aproximaciones según se requiera incorporar variables independientes.

Los LME permiten el análisis de medidas univariadas o masivas [61] [10] de manera continua en el tiempo. Describen la relación entre una variable de respuesta y otras variables explicativas que se han obtenido junto con la respuesta [46]. Se pueden construir modelos predictivos mediante el modelado temporal de trayectorias de biomarcadores utilizando LME combinado con análisis de supervivencia de Cox extendido, lo que permite el uso de variables exploratorias dependientes del tiempo [61] .

El estudio de Platero y Tobar, emplea información extraída de la base de datos de la iniciativa ADNI (Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative). Incluyen 321 sujetos con un total de 1330 visitas, compara entre dos modelos predictivos que se identificaran como Método A y B. Ambos enfoques combinaron una cantidad muy pequeña de marcadores basados en resonancia magnética con medidas cognitivas estándar, y ambos emplearon modelos Lineales de Efectos Mixtos (LME) para estimar las trayectorias longitudinales de estas mediciones [61] .

Método A: Comparación de dos grupos entre sujetos MCI convertidores y no convertidores, basándose en residuos trayectorias longitudinales marginales.

Método B: Análisis de Supervivencia Longitudinal empleando un modelo de discriminación linear y análisis de supervivencia con ratios obtenidos del modelo de Cox extendido y regresión logística.

La población se dividió en 165 sujetos con Deterioro Cognitivo Leve Estable (sMCI) y 156 con Deterioro Cognitivo Leve Progresivo (pMCI) según un seguimiento a lo largo de 36 meses, incluyéndose en el grupo de estables con MCI solo aquellos quienes no hayan convertido a probable AD y definiendo por su última visita el tiempo de censura, por otra parte, el tiempo de conversión es aquel transcurrido desde el inicio del estudio y la primera visita donde el paciente es diagnosticado con demencia.

2.3.1. Etapas en la predicción de la conversión a AD

Platero y Tobar emplean un método con tres etapas fundamentales para estimar la predicción de la conversión de MCI a AD:

1. **Extracción** de un conjunto de características de los datos de MRI y las mediciones cognitivas de la población de MCI.
2. **Selección** de características utilizan el algoritmo de mínima redundancia máxima relevancia (mRMR) para proponer los mejores subconjuntos de marcadores para la predicción de la conversión de AD.
3. **Clasificación** con validación cruzada de los dos enfoques de clasificadores longitudinales en términos de precisión.

Se seleccionaron los volúmenes del hipocampo, amígdala, núcleo caudado, pallidum y putamen, normalizándose con el volumen intracraneal. Las ocho medidas de espesor cortical (TC) ⁴ que se clasificaron como regiones corticales vulnerables a la AD también se propusieron como características potenciales.

Las características cognitivas utilizadas en los modelos incluyeron puntuaciones totales y subpuntuaciones en cinco pruebas neuropsicológicas: Prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT), Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva (ADAS-cog), MMSE, Clasificación de demencia clínica (CDR) y Funcional Cuestionario de actividades (FAQ).

Se definieron subconjuntos de características de diferentes dimensiones utilizando el algoritmo mRMR. En la etapa de clasificación, estos subconjuntos de características se evaluaron en términos de precisión de clasificación con validación cruzada.

2.3.2. Modelos de regresión empleados

Los modelos se clasifican por la variable de respuesta. Si la variable de respuesta es continua (o razonablemente continua), se utiliza un modelo de regresión lineal. Para las dicotómicas se emplea el modelo de regresión logística. Para los datos censurados se utiliza el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

En el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, la variable de respuesta es dicotómica con censura, compuesta por el evento de interés y una variable continua que representa el tiempo [31]. En este caso el coeficiente de cada variable explicativa puede transformarse en hazard ratio (HR) que es una medida de asociación natural entre la variable explicativa o independiente (X_S sujeto a caracterizar) y la variable de respuesta o dependiente (X_R sujeto de referencia), en decir el riesgo de conversión de MCI a AD.

$$HR(X_S, X_R) = \frac{h(t, X_S)}{h(t, X_R)} = \exp \left(\sum_{k=1}^p \alpha_k (X_{S,k} - X_{R,k}) \right) \quad (2.5)$$

Cuando HR es mayor a 1 indica que la probabilidad de conversión del sujeto es alta. El método de maximización de verosimilitud parcial se utiliza para calcular los coeficientes α .

⁴corteza entorrinal, el polo temporal, la circunvolución temporal inferior, la circunvolución temporal media, la corteza parietal inferior, la corteza parietal superior, el precuneus y la corteza cingulada posterior.

El modelo de Cox se puede extender para variables independientes (e. g. género, escolaridad) y dependientes a lo largo del tiempo:

$$h(t, X) = h_0(t) \exp \left(\sum_{k=1}^{p_1} \gamma_k \cdot X_k + \sum_{l=1}^{p_2} \delta_l \cdot Y_l(t) \right) \quad (2.6)$$

Para estimar los parámetros del modelo de Cox extendido se requieren todos los valores de los marcadores en el instante de conversión t_m , sin embargo, en un estudio longitudinal los datos son adquiridos de manera regular y muestras des balanceadas pueden ser variables, además los tiempos de adquisición de los marcadores puede no coincidir.

Para solucionar dichos problemas se calcularon las trayectorias longitudinales de las medidas mediante LME, que es un modelo más flexible que permite obtener un perfil individual (efecto aleatorio) en adición al perfil promedio (efecto fijo).

$$Y_i = Z_i + W_i b_i + e_i \quad (2.7)$$

Donde:

Y: vector de una característica en el tiempo de un sujeto i.

Z: matriz de diseño para los efectos fijos.

β : coeficientes de efectos fijos que comunes entre todos los sujetos.

W: matriz de diseño para los efectos aleatorios.

b: vector de los efectos aleatorios.

e: vector de medición errores.

La combinación de los efectos fijos de edad, sexo y años de educación, en el modelo LME mostraron mejores resultados que al usar como covariante al genotipo APOE- $\epsilon 4$.

2.3.3. Modelos predictivos que utilizan la comparación de dos grupos

El estudio propone comparar la tendencia longitudinal de un rasgo empleando LME entre los dos subgrupos clínicos MCI. Para una característica, la diferencia entre la trayectoria longitudinal del i-ésimo sujeto y el modelo LME se describe mediante los vectores aleatorios b_i y e_i , que siguen una distribución Gaussiana multi variante centrada en cero, lo que indica una media poblacional de $E(Y_i) = Z_i \beta$ con una trayectoria:

$$l_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - (z_i)_j \beta) \quad (2.8)$$

Donde:

$Group_i$: variable booleana para el grupo clínico.

Z_i : es la fila j de la matriz de diseño activada por $Group_i$, es decir los efectos de la progresión de MCI a AD.

l_i : muestras pertenecientes al grupo pMCI, siguen una distribución normal con media cero y varianza determinada por b_i y e_i

En el caso de este enfoque hay que considerar el efecto del grupo clínico y su interacción con el tiempo en el modelo LME:

$$y_{ij} = (\beta_1 + \beta_2 \cdot Group_i + \beta_3 \cdot Age_i + \beta_4 \cdot Education_i + \beta_5 \cdot Sex_i + b_{ri}) + (\beta_6 + \beta_7 \cdot Group_i + b_{si})t_{ij} + e_{ij} \quad (2.9)$$

2.3.4. Modelos predictivos que utilizan análisis de supervivencia

A partir de la población MCI con medidas longitudinales de MRI y NMIs, las mediciones fueron formadas con Modelos Lineales de Efectos Mixtos (LME) usando sexo, edad y educación como covariantes, es posible realizar la predicción del tiempo de conversión y del valor de cada marcador por sujeto.

Se construyó un modelo de Cox extendido para los intervalos significativos de seguimiento, es decir, baseline, 12, 24 y 36 meses empleando el modelo de regresión logística:

$$p(X_{S,v}) = \frac{1}{1 + \frac{1}{HR_v(X_{S,v}, X_{R,v})}} \quad (2.10)$$

Si un sujeto muestra un $HR_v(X_{S,v}, X_{R,v}) > 1$, entonces la probabilidad de conversión del sujeto S en la visita v es >0.5 . Siendo <0.5 si $HR_v(X_{S,v}, X_{R,v}) < 1$.

Los estudios longitudinales de pacientes con MCI están dirigidos a **maximizar la precisión** de la predicción de conversión utilizando una combinación de marcadores e interpretar mejor la evolución de la enfermedad.

2.3.5. Selección de características y construcción de modelos predictivos

Para ambos métodos se usó un procedimiento de validación cruzada K-Fold, **k iteraciones experimentalmente definidas en 10**, formada por dos bucles anidados. El interior diseñado para elegir el subconjunto óptimo de características para cada modelo y el bucle externo diseñado para obtener una estimación imparcial del rendimiento del modelo.

K-Fold Cross-Validation K-Fold (CV) es un proceso iterativo que consisten en dividir aleatoria-mente los datos en K grupos. El modelo se entrena con $K - 1$ grupos y el faltante como validación.

Cada lazo CV interno propone un conjunto de combinaciones de marcadores con diferente dimensión que se evalúan en el lazo externo. Empleando el método estadístico mRmR se busca los 10 primeros subconjuntos de cada dimensión con mayor frecuencia de aparición. Los modelos predictivos se construyeron utilizando solo los datos de entrenamiento con los subconjuntos de características candidatas.

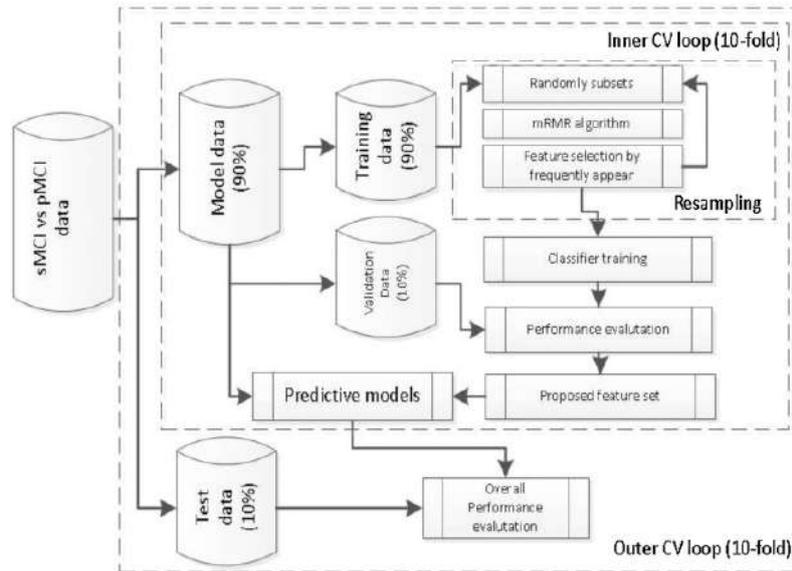


Figura 2.8: Procedimiento de validación cruzada anidado de 10 veces para el desarrollo y la evaluación de modelos. Fuente: Platerro y Tobar [61]

Se emplearán las 3 mejores combinaciones de marcadores en cuanto a precisión de clasificación.

El algoritmo propuesto por Platero y Tobar puede generar nuevos modelos predictivos. Ante un nuevo problema, se deben proporcionar los identificadores de los sujetos, sus visitas, así como una lista de marcadores propuestos a explorar [61].

2.3.6. Puesta en práctica de los métodos sugeridos

Se valida la hipótesis de la capacidad de discriminación de marcadores según grupo clínico y tiempo.

$$H_0 : C\beta = 0 \text{ y } H_A : C\beta \neq 0$$

Donde:

C: matriz de contraste.

β : valores estimados de intersecciones y pendiente en el modelo LME aplicado al método B.

Bajo la hipótesis nula, se puede demostrar que las muestras siguen una distribución F [10] (Fisher-Snedecor) con diferentes grados de libertad en función de la matriz de contraste. Los modelos mostraron rendimientos similares con varias combinaciones de marcadores. Usando únicamente MRI⁵ se observó un incremento de AUC y precisión ya que se utilizaron más visitas.

Los modelos de Cox extendidos mostraron un mejor relación entre sensibilidad y especificidad a lo largo del estudio longitudinal. Por otra parte

⁵generalmente se utiliza volumen hipocámpal y pallidum, también CT en el parietal inferior y lóbulo medial temporal

el método A permaneció estable con aproximadamente una sensibilidad del 74 % y una especificidad que aumentaba con el tiempo.

Se considera que la medida cognitiva ADAS-Cog es la que ofrece mejor predicción en el tiempo de conversión a AD. ADAS13 fue la medida más discriminadora entre sMCI y pMCI y al combinarse con otros marcadores de preferencia MRI aumenta los resultados de predicción. Ambas estrategias compartían los siguientes aspectos [61] :

1. Se obtuvieron mejores puntuaciones al combinar las mediciones de resonancia magnética con las pruebas neuropsicológicas.

2. Las dimensiones de los vectores de características eran muy bajas y los marcadores seleccionados generalmente eran siempre los mismos. Entre dos y cinco características en los modelos predictivos usaron solo datos de resonancia magnética, y entre cinco y siete usaron datos de múltiples fuentes. Entre los marcadores seleccionados de resonancia magnética se encontraban los volúmenes del hipocampo y del pálido y los espesores corticales de las regiones temporal y parietal.

En cuanto a NM, se repitieron ADAS13, FAQ y RAVLT Immediate. No se observaron diferencias ni en las dimensiones de los vectores de características ni en los marcadores seleccionados debido al enfoque utilizado ni a lo largo del tiempo.

3. A medida que se dispuso de más visitas, mejoró el rendimiento de los modelos predictivos.

4. Las características seleccionadas fueron similares a lo largo del tiempo para la construcción de modelos predictivos en cada visita.

5. Los puntajes del clasificador fueron similares durante el primer año entre los dos enfoques.

A diferencia de los otros enfoques, este trabajo obtiene un vector de características más pequeño e identificable. También hubo una mejora en la precisión de la predicción de la conversión a AD al considerar la trayectoria longitudinal de los pacientes. A mayor número de visitas de los sujetos, mejor predicción y equilibrio entre sensibilidad y especificidad en los modelos predictivos.

2.4. Categorical predictive and disease progression modeling in the early stage of AD

Modelado categórico predictivo y de progresión de la enfermedad en la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer (AD)

El declive cognitivo es un proceso continuo en el tiempo que tradicionalmente es diagnosticado por medio de evaluaciones cognitivas y clínicas. En la actualidad se sabe que la progresión de los biomarcadores de deterioro cognitivo aparecen progre-

sivamente antes de la aparición de la sintomatología. Siendo medibles en el cerebro, el líquido cefalorraquídeo y la sangre [68].

La combinación de modelos predictivos basados en algoritmos de machine learning [51] [3] se van empleando cada vez más para detectar y diferenciar los pacientes con deterioro cognitivo, a la vez que se estudian los patrones individuales de cambio asociados a su progresión a través del tiempo.

La trayectoria de los biomarcadores se modela empleando LME y combinándose con el análisis de supervivencia de Cox extendido para buscar las variables dependientes del tiempo más robustas que se puedan emplear para la clasificación de los grupos clínicos.

Los modelos de progresión de la enfermedad (disease progression models [DPM]) se basan en análisis longitudinales simples de múltiples cohortes en diferentes puntos de la enfermedad proporcionando un diagnóstico automático ordenando explícitamente los biomarcadores de etapas normales a patológicas a lo largo del eje temporal de la enfermedad de manera multivariante.

Este estudio propone un DPM basado en la determinación del subconjunto de marcadores optimo seleccionado a través del análisis de supervivencia con datos longitudinales combinando información de MRI, marcadores CSF y NM usando GRACE ⁶ (Growth models by Alternating Conditional Expectation) y LTJMM ⁷ (latent time joint mixed effects model)

Para el primer estudio realizado con NM y MRI se incluyeron 316 sujetos sCU, 93pCU y 523 MCI, en el segundo se adicionan marcadores en CSF se incluyen 218 sCU, 64pCU y 399 MCI.

2.4.1. Modelos predictivos usando análisis de supervivencia

Sea p marcadores medidos de n individuos en diferentes tiempos de seguimiento, el resultado medido k para el individuo i en el tiempo j es Y_{ijk} expresando el modelo LME como:

$$Y_{ijk} = X'_{t_{ijk}} \beta_k + \alpha_{0ik} + \alpha_{1ik} t_{ijk} + e_{ijk} \quad (2.11)$$

Donde:

$i=1, \dots, n$

$k=1, \dots, p$

$j=1, \dots, q_{ik}$

α_{0ik} y α_{1ik} = sujetos e intersección aleatoria y pendiente específicas del resultado. Reflejan cómo el subconjunto de parámetros de regresión para el i -ésimo sujeto se desvía de los de la población.

⁶GRACE aplica el modelado de la progresión de la enfermedad (DPM) propuesto por Donohue

⁷LTJMM extiende los modelos de efectos mixtos conjuntos para incluir un cambio de tiempo latente específico del individuo.

e_{ijk} =medida de error que sigue una distribución Gaussiana con varianza σ^2 .

Los modelos LME se construyen con una intersección y una pendiente como efectos aleatorios que serán incluidos en la trayectoria longitudinal haciendo posible estimar, para cada sujeto, el valor de cada marcador a lo largo del tiempo, también se sabía si la enfermedad del sujeto se había convertido en MCI o demencia en el período de seguimiento.

Se construyó un modelo de Cox extendido para cada tiempo discreto significativo, cuyo ratio de amenaza mayor que 1 ($HR > 1$) indica que el sujeto tiene más riesgo de conversión a la enfermedad durante el modelado realizado al inicio del estudio, a los 12 meses y pasado los 24. Los ratios de riesgo se calcularon y convirtieron en términos probabilísticos de conversión de CU a MCI/demencia usando el modelo de regresión logística. Exclusivamente para este modelo de Cox, la edad al inicio del estudio se utilizó como covariable en los modelos LME.

En una visita j si un sujeto Y_{ijk}, Z_{il} muestran una $H_{irj} > 1$, entonces $p_{irj} > 0,5$ y si por el contrario $H_{irj} < 1$, entonces $p_{irj} < 0,5$.

Donde:

H_{irj} : es la razón de riesgo en la visita j

p_{irj} : denota la probabilidad de conversión a MCI/demencia de la enfermedad del sujeto i en la visita j .

Y_{ijk}, Z_{il} : Vector de las variables exploratorias del sujeto en el tiempo.

El conjunto de marcadores elegido debe permitir el trazado de una trayectoria general a largo plazo (long-term) a partir de las trayectorias individuales de los marcadores (short-term), calculando el tiempo relativo a la evolución de la enfermedad en cada sujeto [60] .

Fue usado un procedimiento de validación cruzada (CV) con dos lazos anidados para evitar el sobreajuste del modelo y las estimaciones optimistamente sesgadas del rendimiento del modelo.

El valor discriminante de la correspondiente curva característica de funcionamiento del receptor (ROC) se estimó usando el área bajo la curva (AUC), siendo seleccionados los métodos con los puntajes más altos

2.4.2. Modelos de Progresión de la Enfermedad, Disease Progression Models

El modelo GRACE propone:

$$Y_{ijk} = g_k(t_{ijk}^c + \delta_i) + X'_{t_{ijk}^c} \beta_k + \alpha_{0ik} + \alpha_{1ik} t_{ijk}^c + e_{ijk} \quad (2.12)$$

Donde:

g_k = función monótona continuamente diferenciable.

δ_i = cambio de tiempo desconocido específico del sujeto t_{ijk}^c = tiempo de observación

short-term, indica los años centrados en relación con la evolución temporal de las visitas.

Por otra parte, el LTJMM expresa la evolución de los marcadores en el tiempo como:

$$Y_{ijk} = \gamma_k(t_{ijk}^c + \delta_i) + X'_{t_{ijk}^c} \beta_k + \alpha_{0ik} + \alpha_{1ik} t_{ijk}^c + e_{ijk} \quad (2.13)$$

Donde:

γ_k = corresponde a la pendiente específica del resultado con respecto al tiempo desplazado o a largo plazo $t_{ijk}^c + \delta_i$

2.4.3. Contraste de modelos

Se realizó un análisis multivariante para generar los modelos predictivos propuestos. Estos modelos propuestos surgen de un análisis multivariante simultaneo de: 5 medidas corticales y subcorticales de ROI-Based MRI, 13 medidas neurodegenerativas y 5 biomarcadores en CSF.

La selección de modelos predictivos categóricos se realiza teniendo en cuenta tanto sus puntuaciones de predicción como el número de veces que se propuso evaluar sus vectores característicos.

Data	SEN (%)	SPE (%)	ACC (%)	AUC	Frequency	Optimal feature subsets
$NM + MRI_{bl}$	63.7(62.9 64.6)	64.3(63.8 64.7)	64.1(63.8 64.5)	0.688(0.683 0.693)	742-1512	$H, E, A11, F, EP, ES$ $M, E, A11, F, ES$ E, F, EP
$NM + MRI_{m12}$	77.9(76.9 78.9)	75.0(74.5 75.6)	74.7(74.2 75.1)	0.814(0.808 0.820)	2382-2821	$H, E, F, A11, EP, ES$ $E, MT, A11, F, ES$ E, F, EP
$NM + MRI_{m24}$	74.8(73.7 76.0)	77.3(76.7 77.9)	75.4(74.9 75.9)	0.822(0.814 0.829)	2170-2495	$H, E, F, A11, EP, ES$ $H, A11, F, EP$ $H, E, A11, F, EP$
$NM + MRI + CSF_{bl}$	64.4(63.6 65.3)	70.9(70.5 71.3)	69.2(68.9 69.6)	0.732(0.727 0.737)	2176-2229	$H, A11, F, M, ES, PT$ $A11, F, ES, PTA\delta$ $A11, F, ES, PT$
$NM + MRI + CSF_{m12}$	82.4(81.0 83.7)	71.1(70.2 71.9)	72.3(71.5 73.0)	0.833(0.823 0.842)	2176-2229	$H, A11, ES, TAb$ $A11, ES, PTA\delta$ $H, A11, EP, PTA\delta$
$NM + MRI + CSF_{m24}$	84.3(82.4 86.2)	74.7(73.2 76.2)	75.4(74.2 76.6)	0.854(0.840 0.867)	2176-2229	$H, A11, F, ES, PTA\delta$ $A11, F, ES, TAb$ $E, A11, EP, PTA\delta$

Figura 2.9: Puntajes para la predicción la conversión MCI/demencia en baseline, 12 y 24 meses [60]

Las puntuaciones de clasificación fueron similares entre las dos cohortes, al igual que las combinaciones de marcadores propuestos para ser utilizados para construir los modelos predictivos.

Las medidas fueron transformadas en percentiles. El estudio muestra que hay una pobre relación entre la intersección de variables cognitivas y marcadores de volumen y entre esta medida con la edad. Las medidas CSF no se correlacionaron con otros parámetros excepto por FAQ con E-cog. Los ratios de correlación entre las intersecciones aleatorias y las pendientes aleatorias de los subconjuntos de variables seleccionados muestran que el enfoque propuesto garantiza la máxima información

con la mínima redundancia para representar la complejidad del deterioro cognitivo continuo.

En la figura 2.10 se aprecian los coeficientes asociados a las variables z-score de los modelos predictivos categóricos propuestos al inicio del estudio. El signo menos en el coeficiente indica que el marcador es una variable decreciente con deterioro cognitivo. Independientemente de la población de estudio, Los marcadores que más contribuyen son ADAS11, FAQ, NHV y edad. El p-valor bajo del ratio $pTAU/A\beta$ hace que también sea considerado como una medida significativa.

Marker	coefficient	p-value
NHV	-0.33 (-0.34 -0.33)	0.019 (0.015 0.023)
NEV	-0.10 (-0.11 -0.09)	0.470 (0.377 0.563)
ADAS11	0.41 (0.40 0.41)	0.000 (0.000 0.000)
FAQ	0.29 (0.28 0.30)	0.005 (0.004 0.006)
EcogPtTotal	0.13 (0.12 0.13)	0.189 (0.151 0.226)
EcogSPTotal	0.07 (0.06 0.08)	0.532 (0.427 0.638)
Age	0.25 (0.24 0.25)	0.067 (0.054 0.081)
NHV	-0.30 (-0.31 -0.29)	0.068 (0.054 0.081)
ADAS11	0.48 (0.47 0.49)	0.001 (0.001 0.001)
FAQ	0.47 (0.46 0.48)	0.000 (0.000 0.000)
EcogSPTotal	0.25 (0.26 0.24)	0.111 (0.089 0.133)
pTAU/A β	0.25 (0.24 0.26)	0.012 (0.009 0.014)
Age	0.28 (0.28 0.29)	0.082 (0.066 0.099)

Figura 2.10: Coeficientes asociados con los marcadores de los modelos predictivos propuestos al inicio del estudio, y sus efectos significativos en la progresión. Fuente: Platero 21 [60]

El presente estudio compara las tendencias a largo plazo en la evolución de los marcadores en una escala común y saca conclusiones sobre el orden temporal propuesto. Las figuras 2.11 y 2.12 muestran las curvas de progresión a largo plazo de los resultados en percentiles.

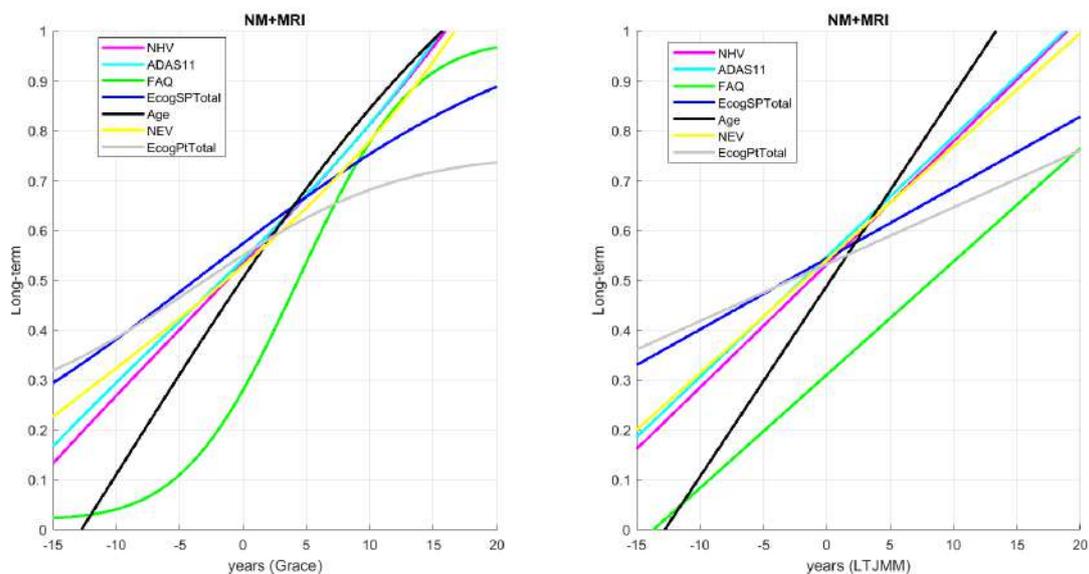


Figura 2.11: Primera población de estudio (datos MRI y NMs), de los resultados en percentiles a) GRACE (izq.), b) LTJMM (der.). Fuente: Platero 21 [60].

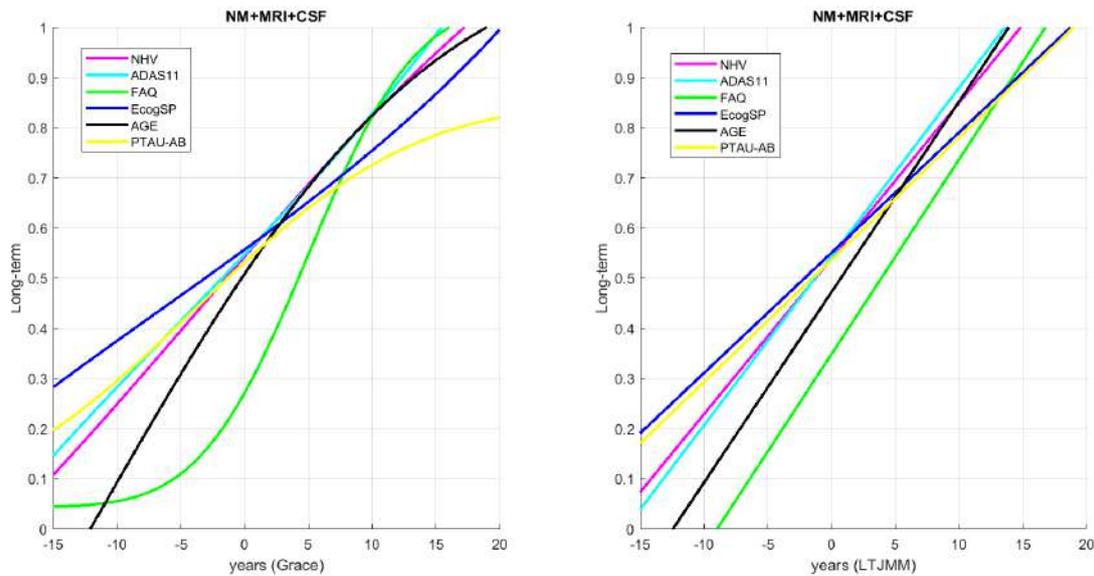


Figura 2.12: Segunda población de estudio (datos MRI, NMs y CSF), de los resultados en percentiles a) GRACE (izq.), b) LTJMM (der.). Fuente: Platero 21 [60] .

Múltiples estudios ratifican la superioridad de $pTAU/A\beta$ por sobre otras medidas CSF, siendo así en la población que cuenta con estas medidas el valor del tiempo cero fue de 6.4 años con GRACE y de 5.3 con LTJMM.

GRACE permite diferentes formas de curvas monótonas en las trayectorias a largo plazo sin preespecificar ninguna familia paramétrica. LTJMM impone que las trayectorias a largo plazo deben ser lineales.

La propuesta clasifica bien a los sujetos según los grupos clínicos y muestra una correlación moderada entre los tiempos de conversión y sus estimaciones por los algoritmos. La estimación del tiempo de cambio δ_i fue más robusta con GRACE que con LTJMM. $pTAU/A\beta$, E-Cog, NV entorhinal cortex muestran alteraciones de más del 20 % quince años antes del inicio del deterioro cognitivo.

La inclusión de biomarcadores de CSF mejora ligeramente los resultados de la clasificación categórica y correlación entre los tiempos de conversión de los sujetos. Pero esta inclusión no realiza aportaciones significativas en los modelos predictivos y DPM del esquema clínico.

2.5. AT(N) profiles and predictions of progression from mild cognitive impairment to dementia

Perfiles AT(N) y predicciones de progresión del deterioro cognitivo leve a la demencia

La enfermedad de Alzheimer es caracterizada por la acumulación de proteína Amiloide y TAU en el cerebro. Los marcadores $A\beta$ determina si alguien está en el Alzheimer continuo o no. Al presentarse patología TAU se conoce si hay alguien en

el continuo del Alzheimer ha desarrollado la enfermedad.

La aplicación de modelos predictivos en el estudio de la progresión de AD en personas con MCI, es cada vez es más importante en la práctica clínica. Varios estudios respaldan la importancia de trabajar con diferentes combinaciones de factores de riesgo y biomarcadores. Más recientemente se ha determinado una superioridad en el comportamiento de PET frente a MRI y la mejora al incluir NM antes que otros marcadores [1] [61] [4] .

El empleo de modelos de supervivencia es una estrategia estándar para analizar la relación entre los datos longitudinales y la progresión de la enfermedad del Alzheimer. Los modelos predictivos pueden construirse por medio de la combinación del modelamiento temporal de las trayectorias de los biomarcadores con análisis de supervivencia de Cox. Este análisis permite al uso de variables exploratorias dependientes en el tiempo.

La progresión de la AD se considera como un proceso continuo que parte de los datos clínicos (Short-term) y continúa a través de la historia patológica del sujeto (Long-term). Los modelos de progresión de la enfermedad DPM están basados en análisis de muestras longitudinales en diferentes Estados de la enfermedad.

2.5.1. Base de datos: organización y clasificación

Se emplea la base de datos de ADNI y se extrae información de medidas neuropsicológicas de imagen cerebral en 633 sujetos con MCI. Establece como filtro para los pacientes, considerándose solo aquellos que tengan medidas en CSF de $A\beta$ (A), pTAU(T), TAU (N), FDG-PET (N) al menos en baseline.

Para predecir la demencia se escogen pacientes con eMCI/LMCI el baseline y se realiza seguimiento para saber si convierten a demencia. El tiempo de conversión se establece entre baseline y la primera visita donde el paciente fue diagnosticado con demencia, cuando el diagnóstico es reconfirmado en la siguiente visita. Los sujetos MCI y que no convierten a demencia forman el grupo estable (sMCI). La última visita de estos sujetos definida como el tiempo de censura.

Dos tipos de datos se organizan de forma independiente :

- Perfiles ATN: se considera si los pacientes tienen marcadores con medidas anormales tanto en la primera visita como longitudinalmente, se aplican los puntos de corte para los marcadores ATN [37] [41]
- Grado de severidad del daño cognitivo: la progresión temporal hacia la demencia fue evaluada a partir de los síntomas clínicos empleando una combinación de dos etapas de análisis:
 - a) aplicación del análisis de supervivencia para determinar algunos subconjuntos de marcadores multivariantes longitudinales compatibles con la discriminación entre sujetos sMCI y pMCI

b) usar estos subconjuntos de marcadores como entrada para desarrollar DPM empleando GRACE

En resumen, los modelos predictivos fueron creados empleando datos longitudinales, los cuales usaron el modelamiento temporal de las trayectorias por medio de modelos LME Combinados con análisis de supervivencia de Cox extendido.

Con GRACE se revela la Historia Natural del declive cognitivo ordenando las trayectorias sorteo en diferentes estadios de la AD. El enfoque GRACE aplico efectos lineales a nivel de sujeto y características Long-Term con un suavizado monótono no paramétrico⁸. Se asume que la variación de tiempo δ_i sigue una distribución normal $N(0, \sigma_\delta^2)$, Es una medida de la progresión de la enfermedad que explica la variabilidad de los marcadores.

el tiempo Short-Term, t_{ij}^c , fueron los años centrales de las visitas. Para el año inicial de demencia o tiempo cero, t_{onset} , trayectoria sMCI deberán situarse a la izquierda, mientras que para los sujetos pMCI deberán cruzar t_{onset} tomando valores positivos.

2.5.2. Perfiles ATN según la distribución clínica de la demencia

La tabla capturada en la figura 2.13 muestra la distribución del perfil AT entre los tres grupos cognitivos. El ratio $pTau/A\beta > 0,028$ discrimina mejor los sujetos sMCI de los sujetos pMCI o demencia, tiene además la mayor concordancia con la patología Amiloide al compararse con PET o el criterio $A\beta < 880pg/ml$

Clinical	Medida A	time	A-T-	A-T+	A+T-	A+T+
sMCI	$pTau/A\beta > 0.028$	Baseline	64.3%	3.9%	10.5%	21.3%
		Long	60.7%	5.1%	11.7%	22.5%
	$A\beta < 880$	Baseline	52.3%	10.3%	22.5%	15.0%
		Long	48.1%	8.7%	25.5%	17.7%
pMCI	$pTau/A\beta > 0.028$	Baseline	16.7%	3.0%	16.1%	64.3%
		Long	14.9%	1.8%	16.7%	66.7%
	$A\beta < 880$	Baseline	11.9%	12.5%	20.8%	54.8%
		Long	10.1%	8.3%	24.4%	57.1%
Dementia	$pTau/A\beta > 0.028$	Baseline	8.9%	2.3%	21.9%	67.2%
		Long	8.6%	2.3%	21.9%	67.2%
	$A\beta < 880$	Baseline	7.0%	7.8%	23.4%	61.7%
		Long	7.0%	7.8%	23.4%	61.7%

Figura 2.13: Porcentajes de los perfiles AT en los sujetos sMCI, pMCI y demencia según el criterio A+ T+ en base line y longitudinal. Fuente: Platero 22 [1]

⁸ para obtener la relación funcional entre las variables en el modelo de regresión

Las figuras 2.14 y 2.15 se aprecia la distribución de la población entre los grupos clínicos y su perfil AT en baseline y de manera longitudinal.

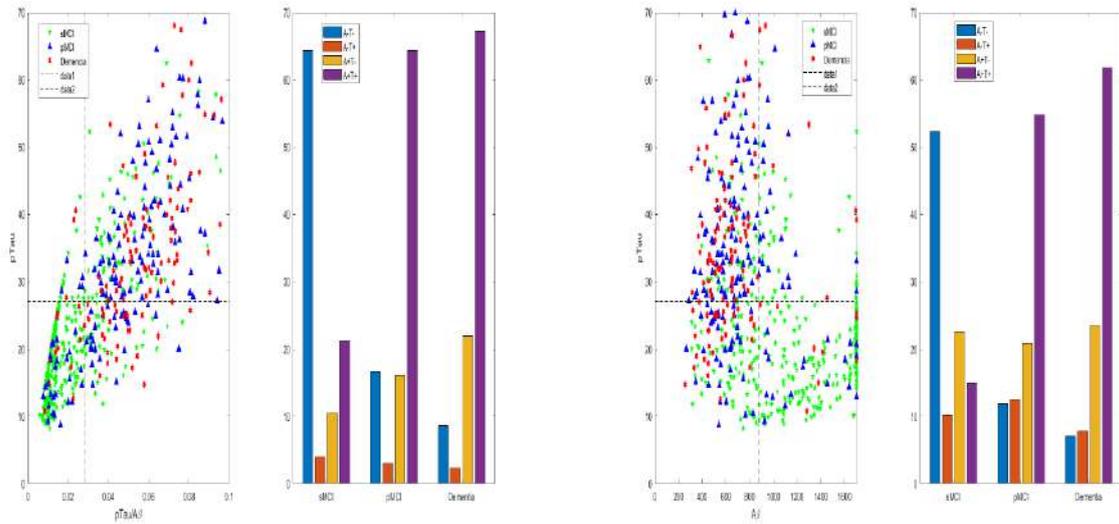


Figura 2.14: Comparación indicadores A+ versus pTAU en Baseline. Fuente: Platero 22 [1]

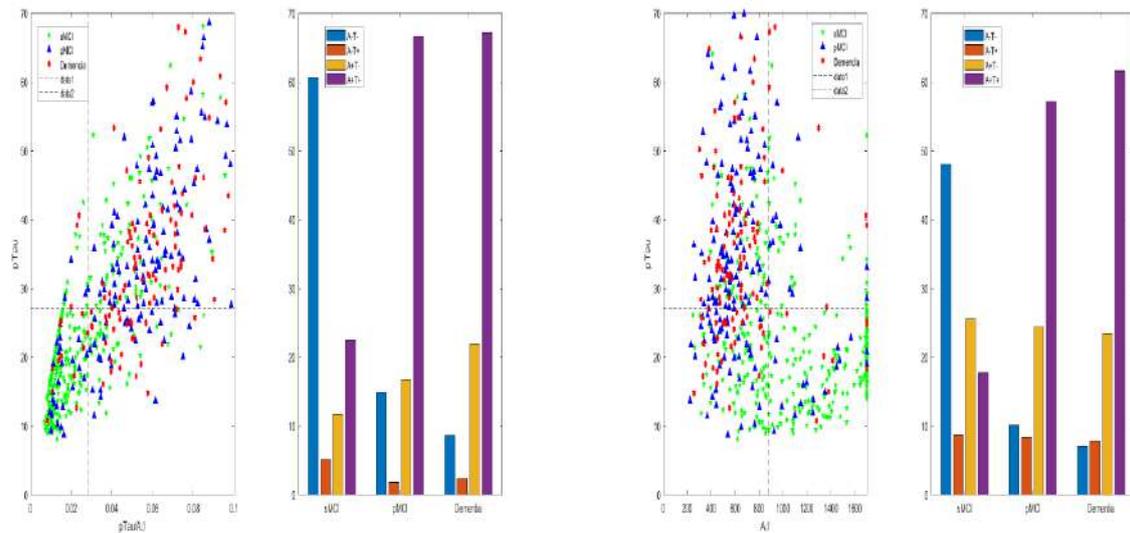


Figura 2.15: Comparación indicadores A+ versus pTAU de manera longitudinal. Fuente: Platero 22 [1]

El 30 % de la población MCI del estudio convierten los primeros cuatro años. Se define la conversión hacia demencia dentro de los próximos 4 años para los sujetos pMCI fast.

La metodología que se propone combina los modelos predictivos categóricos y el DPM obteniendo un vector característico formado por:

RAV LTIImmediate;ADAS13; FAQ;MMSE;CDRSB;EcogSPTTotal;

El modelo predictivo mostró una buena clasificación entre sujetos sMCI versus pMCI con puntuaciones de concordancia altas para los conversores rápidos (SEN=82.4%). De los 3 factores de riesgo⁹ más importantes para la conversión a demencia, el más discriminante es la patología Amiloide. Sujetos sMCI y pMCI con A+ tienen mayor probabilidad de convertir.

El vector estimado es usado para entrenar GRACE. Se establece el tiempo de aparición de demencia (t_{onset}) se estima en 2,6 años. La estimación de δ_i fue consistente tanto para la clasificación clínica como para los perfiles ATN. A partir las trayectorias Long-term de Abeta, pTAU y FDG se sugiere la patología amiloide aparece primero (-3.8 años) seguida de la patología TAU (-0.5 años) y proceso neurodegenerativo (-1 Año) [1].

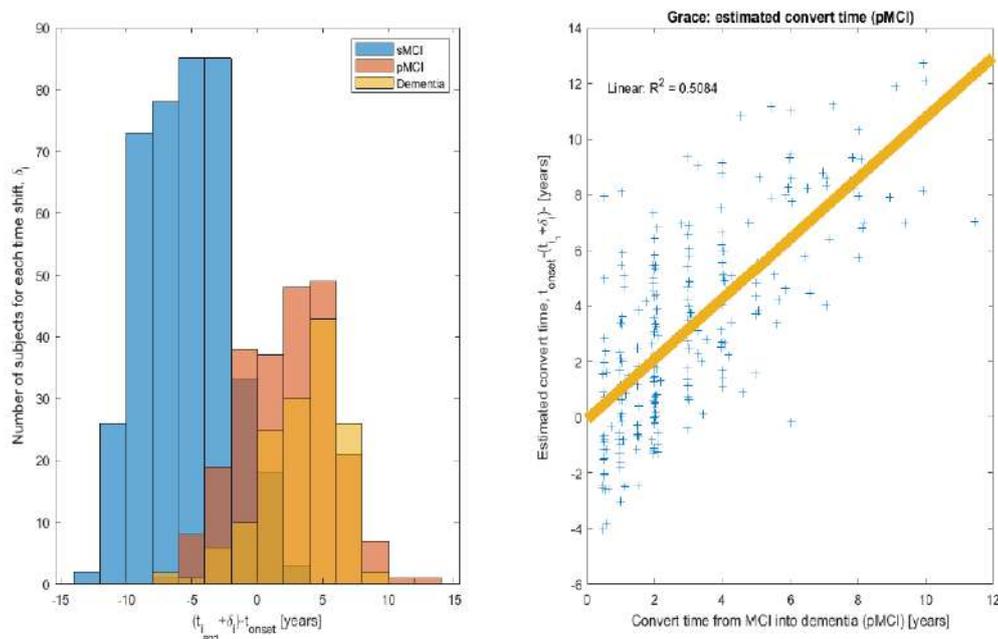


Figura 2.16: Clasificación de sujetos acorde a su tiempo de inicio. A la izquierda la distribución de sujetos según su perfil clínico y el tiempo estimado. A la derecha el tiempo de conversión de los sujetos pMCI respecto a la estimación en GRACE. Fuente: Platero 22 [1]

⁹Diagnostico LMCI, Patología Amiloide, Apoe ϵ 4

2.6. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts

Los biomarcadores del LCR de la enfermedad de Alzheimer concuerdan con la TEP amiloide- β y predicen la progresión clínica: un estudio de inmunoensayos totalmente automatizados en cohortes BioFINDER y ADNI

El diagnóstico de AD viene basándose en síntomas clínicos que descarten a otras demencias y corroborándose post mortem, por lo que el objetivo de este estudio fue contribuir con la identificación de valores de corte globales uniformes que permitan la introducción de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (cerebrospinal fluid, CSF) en la práctica clínica, que pueden transferirse de una población a otra, incluso cuando las muestras se analicen en diferentes laboratorios.

La inclusión de biomarcadores en el estudio diagnóstico de los sujetos podría aumentar la precisión del diagnóstico de la AD, reconocer las etapas más tempranas de la enfermedad, informar el diagnóstico de la demencia cuando los síntomas son atípicos y enriquecer las poblaciones de ensayos clínicos.

Los biomarcadores de imágenes como de CSF se encuentran en continua mejora para que sean cada vez más fiables. Se puede utilizar una tomografía por emisión de positrones (Positron emission tomography, PET) con β -amiloide negativa para descartar la AD y medidas en CSF de $A\beta(1-42)$, TAU fosforilada (pTAU) y TAU total (tTAU) para distinguir a los pacientes con AD de los controles, indicando un mayor riesgo de progresión clínica futura a AD en pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI).

Hay que destacar que las imágenes de PET confieren una carga radiactiva al paciente, son costosas, requieren de instalaciones, equipos y profesionales especializados, en contraste con las muestras de proteína en CSF, cuya extracción aunque dolorosa es más asequible, han mostrado una buena concordancia con la clasificación de la PET con $A\beta$ -amiloide y pueden permitir una cuantificación robusta y automatizada de múltiples marcadores patológicos de la EA.

2.6.1. Concordancia de biomarcadores

Este estudio utiliza una estrategia de tres partes para demostrar la concordancia de los biomarcadores de CSF con la PET β -amiloide en los estudios de BioFINDER y ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative).

- En la parte 1, se determina los límites de CSF $A\beta(1-42)$, pTAU / $A\beta(1-42)$ y tTAU / $A\beta(1-42)$ para la concordancia con la lectura visual de PET con β -amiloide en la cohorte BioFINDER.
- En la parte 2, se calcula un factor de ajuste para transferir los límites determinados por BioFINDER a la cohorte ADNI.



Figura 2.17: Metodología: Estrategia de tres partes. Fuente: Propia

- En la parte 3, se valida los puntos de corte ajustados predefinidos en la cohorte ADNI.

2.6.2. Predicción de la progresión clínica

Se realizó un seguimiento de la calificación clínica de demencia: suma de las puntuaciones de casillas (CDR-SB) de 619 participantes de las cohortes ADNI con DCL temprano ($n = 277$) o tardío ($n = 342$) al inicio del estudio en la base de datos ADNI durante 2 años. Cuatrocientos noventa y cuatro pacientes tenían puntuaciones de CDR-SB al inicio del estudio y a los 24 meses.

2.6.3. Análisis de imágenes PET

La deposición de β -amiloide cerebral se visualizó en BioFINDER, con el trazador PET [18F] flutemetamol, en ADNI se visualizaron con el trazador PET [18F] florbetapir. Las imágenes fueron reevaluadas por tres lectores independientes en MNI, New Haven, EE. UU

Se calcularon las relaciones de valor de actualización estandarizadas (Standardized uptake value ratios, SUVR) con una plantilla de volumen de interés de etiquetado automático anatómico cortical estandarizada colocada en volúmenes de imagen espacialmente normalizados utilizando una región de referencia de cerebelo entero. Los SUVR compuestos se calcularon como la media no ponderada de las cortezas laterales izquierda y derecha temporal, frontal, cíngulo/posterior y parietal.

2.6.4. Rendimiento puntos de corte Biofinder versus ADNI

Los puntos de corte para $A\beta(1-42)$, $pTAU/A\beta(1-42)$ y $tTAU/A\beta(1-42)$ se especificaron a valores que separaban mejor los grupos PET positivo o negativo, y fueron robustos a los cambios en los niveles de medición. (figura 2.18A-C). Los puntos de corte $pTAU/A\beta(1-42)$ o $tTAU/A\beta(1-42)$ son discriminados entre positivos y negativos de mejor manera por una línea diagonal (figura 2.18 D y E).

Para el cohorte Biofinder el límite es de 1100 pg/mL con PPA alto 91% y NPA 72%, correspondiendo los valores menores con una prueba positiva, y los mayores con una negativa. Basándose en consideraciones similares, los puntos de corte de las

relaciones pTAU/A β (1-42) y tTAU/A β (1-42) se definieron en 0.022, y 0,26 respectivamente (Ver Cuadro 1).

En la cohorte de ADNI los biomarcadores de CSF ajustados que se validarán en la parte 3 corresponde a los valores de: A β (1-42)=880 pg/mL, pTAU/A β (1-42)=0.028, tTAU/A β (1-42)= 0,33(Ver Cuadro 1 y figura 2.18 F-J)

El cociente pTAU /A β (1-42) se comportó ligeramente mejor que el cociente tTAU/A β (1-42); ambas proporciones mostraron un rendimiento superior que A β (1-42) solo, esto puede deberse a que las relaciones TAU/A β (1-42) combinan medidas de dos procesos patológicos diferentes en un único biomarcador de diagnóstico, además los marcadores TAU y A β (1-42) cambian en diferentes puntos de la enfermedad, sugiriendo que A β (1-42) es un marcador anterior que TAU.

Se ha especulado que los niveles de A β (1-42) en CSF pueden ser anormales poco antes que evidenciarse en la lectura visual de la PET con β -amiloide. Por lo tanto, la combinación de A β (1-42) en una proporción con TAU, un marcador que es anormal un poco más tarde en la enfermedad, puede corresponder mejor a la lectura visual de la PET de β -amiloide [37] .

Cohort	CSF biomarker	Cutoff	PPA, (95 % CI)	NPA, (95 % CI)	OPA, (95 % CI)
BioFINDER	A β (1-42)	1100pg/mL	90,9 (83,9-95,6)	72,5 (65,0-79,1)	79,8(74,6-84,4)
	pTAU/A β (1-42)	0.022	90,9 (83,9-95,6)	89,2 (83,5-93,5)	89,9 (85,7-93,2)
	tTAU/A β (1-42)	0.26	90,9 (83,9-95,6)	89,2 (83,5-93,5)	89,9 (85,7-93,2)
ADNI	A β (1-42)	880 pg/mL	83,6 (79,3-87,3)	85,3 (80,8-89,1)	84,4 (81,3-87,1)
	pTAU/A β (1-42)	0.028	88,2 (84,3-91,4)	92,6 (89,1-95,3)	90,3 (87,7-92,4)
	tTAU/A β (1-42)	0.33	85,0 (80,8-88,6)	94,0 (90,7-96,4)	89,2 (86,5-91,5)

Tabla 2.1: Rendimiento de los puntos de corte de los biomarcadores de CSF frente a la PET de β -amiloide visual en BioFINDER y ADNI

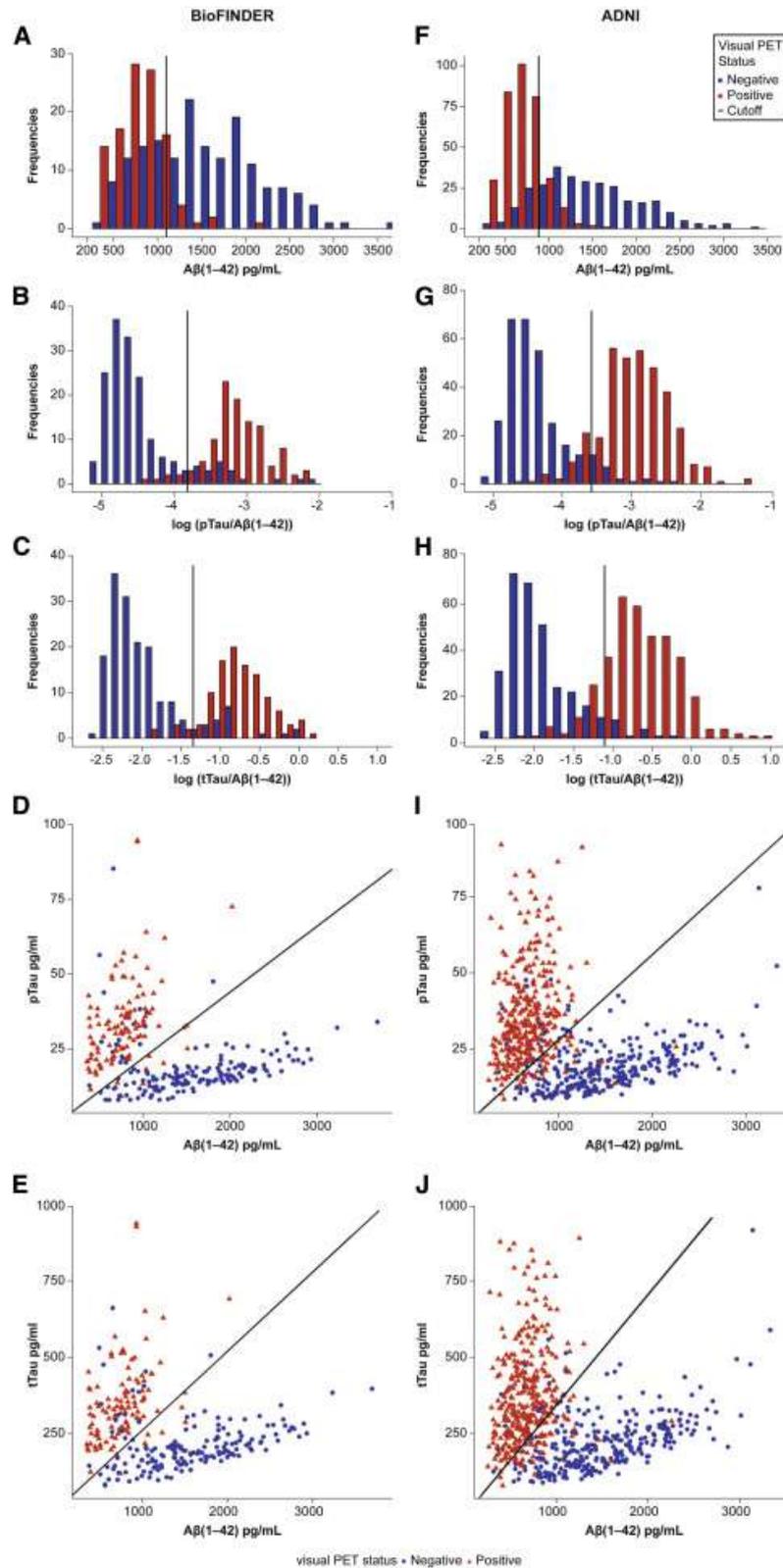


Figura 2.18: Distribución de los biomarcadores de LCR coloreados según la clasificación de lectura visual de PET.

(A-C) (cohorte BioFINDER) y (F-H) (cohorte ADNI): Distribución de frecuencia de $A\beta(1-42)$, $\log(pTAU / A\beta[1-42])$ y $\log(tTAU / A\beta[1-42])$, respectivamente, por clasificación PET. (D y E) (cohorte BioFINDER) y (I y J) (cohorte ADNI): diagramas de dispersión de $A\beta(1-42)$ versus pTAU (D e I) y tTAU (E y J) con los límites para la relación pTAU respectiva / $A\beta(1-42)$ (BioFINDER: 0.022, ADNI: 0.028) y tTAU / $A\beta(1-42)$ (BioFINDER: 0.26, ADNI: 0.33) se muestran como líneas diagonales. $n = 277$ (BioFINDER A-E) y $n = 646$ (ADNI, F-J). Fuente: Hasson et al [37]

Además de la lectura visual cualitativa, también se investigaron los valores cuantitativos de la PET de amiloide β -SUVR, observándose una gran concordancia entre los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo y la clasificación basada en SUVR en las cohortes clínicas en los estudios BioFINDER y ADNI. [37]

Se demostró que el cociente $tTAU/A\beta$ (1-42) predice la conversión de MCI a EA probable en alrededor de 1 año y $tTAU/A\beta$ (1-42) baseline de MCI a demencia en 4-6 años, con una PPA del 95% y una NPA del 83% .

Los métodos basados en PET y en líquido cefalorraquídeo miden diferentes especies de $A\beta$: los ligandos de PET amiloide- β se unen a formas agregadas de $A\beta$, mientras que el $A\beta$ soluble se mide mediante inmunoensayos de CSF. Sin embargo, se cree que estos dos grupos de $A\beta$ están estrechamente relacionados, y esto se ve respaldado por la alta concordancia observada en el estudio descrito.

2.6.5. Mediciones de CSF y PET de $A\beta$

Las mediciones de CSF y PET de $A\beta$ están inversamente relacionadas entre sí, cuando los individuos con mayor carga de $A\beta$ muestran una PET $A\beta$ cortical elevada tendrán una CSF $A\beta(1-42)$ reducida. [6]

A pesar de que las mediciones de PET y CSF capturan diferentes características de la patología $A\beta$, la correspondencia en el estado binario (positivo / negativo) es relativamente alta, con una concordancia entre las dos modalidades que oscila entre aproximadamente el 73% y el 87% según un examen llevado a cabo con 888 participantes de ADNI que se sometieron a una punción lumbar y una exploración PET con florbetapir en el plazo de 1 año (Ver figura 2.19) [15] .

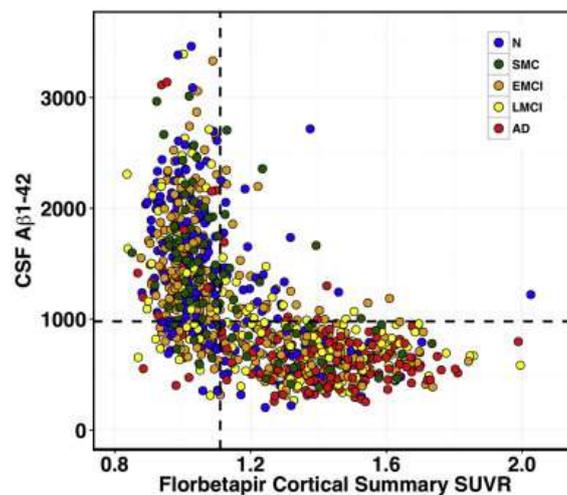


Figura 2.19: SUVR de PET con florbetapir cortical (en relación con el cerebelo completo) y CSF $A\beta(1-42)$ (plataforma de inmunoensayo automatizado Roche Elecsys). Los umbrales (1,11 para florbetapir y 980 pg/ mL para CSF $A\beta(1-42)$) se describen en los documentos de métodos de datos del estudio ADNI. Fuente: Cohen et al [15]

El marco de investigación actualizado NIA-AA no objeta el uso intercambiable de medidas PET y CSF en el sistema ATN para la clasificación de sujetos basándose

en el estado normal o anormal de beta (“A”) medido por CSF o PET, CSF normal o anormal de TAU PET (“T”), y presencia o ausencia de cambios neurodegenerativos (“N”) [41] .

Para un mejor entendimiento de la progresión de la enfermedad y la relación con otros biomarcadores es ideal contar con mediciones de $A\beta$ en CSF y PET de los pacientes. Las mediciones de PET-amiloide tienen mayor sensibilidad y especificidad a la patología amiloide [13] .

2.6.6. Fluorodesoxiglucosa y cambios neurodegenerativos

La PET con ^{18}F -FDG permite evaluar la extensión y la ubicación del hipo metabolismo, siendo útil para el diagnóstico temprano de la disfunción neuronal ya que muestra patrones característicos de neurodegeneración asociada al AD. En la figura (2.20) se comparan un cerebro sano con uno de un paciente diagnosticado con AD analizado con diferentes trazadores

Estudios han demostrado el valor agregado de la ^{18}F -FDG-PET a las pruebas de CSF o MRI para predecir el desarrollo de demencia en personas con MCI con una disminución en la tasa de clasificación errónea de del 32% al 20% en pruebas con biomarcadores CSF o de imagen solos, y del 27% al 9% cuando se aumenta FDG-PET a las pruebas de CSF y MRI [13] .

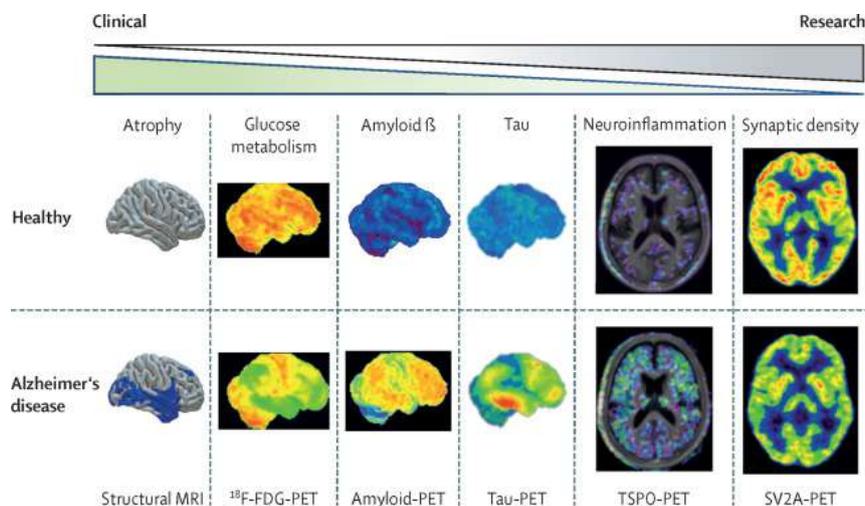


Figura 2.20: Neuroimágenes comparación cerebro sano vs paciente con AD obtenidas utilizando diferentes radiotrazadores. Fuente: Gaël Chételat [13]

La ^{18}F -FDG-PET es complementario y altamente útil dado que permite la detección de neurodegeneración (patrones de hipometabolismo) con mayor sensibilidad que con MRI, permitiendo el diagnóstico diferencial del tipo y la gravedad de los déficits cognitivos, la estadificación de la extensión de la enfermedad y la predicción de la progresión a corto plazo.

2.7. Predicting the progression of mild cognitive impairment using machine learning: A systematic, quantitative and critical review

Predicción de la progresión del deterioro cognitivo leve mediante el aprendizaje automático: una revisión sistemática, cuantitativa y crítica

Esta revisión se concentra en analizar tres puntos clave en los estudios relacionados con deterioro cognitivo y análisis masivo de datos:

- Problemas metodológicos.
- Rendimiento de los algoritmos de tratamiento de datos empleando diferentes variables.
- Proponer mejoras en las proyecciones.

Sabiendo que distinguir entre los individuos con deterioro cognitivo leve que permanecerán estables (MCI estable o sMCI) de aquellos que progresarán a Alzheimer (pMCI) es una tarea importante que puede permitir la atención y el tratamiento tempranos de pacientes pMCI en la práctica clínica.

Este análisis realiza un proceso sistemático de selección de artículos científicos que abordan problemática relacionada con la identificación del estadio de pacientes con deterioro cognitivo en la revista Scopus al 13 de diciembre de 2018, obteniendo 172 publicaciones, de los cuales se extrajeron un total de 234 experimentos.

El criterio utilizado para encontrar los artículos relevantes se compuso de 4 partes:

1. Las palabras deterioro cognitivo leve (MCI) y Alzheimer (AD) deben estar presentes en el resumen;
2. Se elimina los artículos que pronosticaban solo el diagnóstico actual del paciente utilizando variables adquiridas en el mismo momento, asegurándonos de que las palabras “predicción” y “progresión” o términos asociados estén presentes en el resumen;
3. Debe mencionarse una medida de desempeño;
4. Un algoritmo de aprendizaje automático o una palabra clave relacionada con la clasificación debe estar en abstracto. Esta cuarta parte asegura que los artículos seleccionados hagan predicciones individuales y reduce la presencia de análisis grupales.

Se incluyeron artículos que tengan una población MCI con más de 30 sujetos estables y más de 30 progresivos. Los resúmenes de los trabajos se leyeron para eliminar artículos irrelevantes, sobre progresión de los individuos cognitivamente normales a MCI, los métodos de diagnóstico automático, los artículos de revisión y los análisis grupales, quedando 172.

2.7.1. Problemas detectados

En el proceso de lectura se considero 16 características presentes, entre las cuales se incluye las características utilizadas, la cohorte, el método (tiempo de predicción, algoritmo, selección de características, procesamiento de características), el marco de evaluación y las medidas de rendimiento, así como los sesgos identificados en el método.

A medida que se avanza en el análisis de cada estudio se evidenciaron varios problemas:

- Falta de un conjunto de datos de prueba o método de validación cruzada.
- Usar el mismo conjunto de datos para entrenar y probar el algoritmo.
- Usar la misma población para determinar las variables más relevantes para su clasificación y ponerlas en práctica con esta misma. El 26,5 % de los artículos utilizan el mismo conjunto en pruebas y en el proceso de entrenamiento del algoritmo, elegir las funciones o ajustar los parámetros.
- Uso de datos del conjunto de prueba fuera de la evaluación de rendimiento.
- Uso de la fecha de diagnóstico de AD para seleccionar la visita de entrada de personas con pMCI y establecer un periodo de conversión y censura a partir de ella.
- Incompatibilidad entre las diferentes medidas empleadas

2.7.2. Análisis estadístico

Se estudia el impacto de varias características del método en el desempeño de la tarea de clasificación de sujetos pMCI y sMCI. Se agrupan las características de manera jerárquica como se ve en la figura 2.21 para tener más poder estadístico, pocos valores de ρ y menos valores de ρ corregidos son significativos.

Se creó un primer modelo con las categorías más amplias utilizando contraste de hipótesis de dos muestras en los coeficientes de regresión para identificar las categorías de características que tenían un impacto significativo en el desempeño.

Luego, se creó el siguiente modelo expandiendo solo las categorías significativas y manteniendo la no significativa en un nivel aproximado. La expansión y la creación de nuevos modelos se repitió hasta que se llega a un modelo para el cual todos los coeficientes significativos pertenecían a categorías que no podían expandirse más.

La medida de rendimiento utilizada para estos modelos fue el área bajo la curva característica operativa del receptor (ROC) (AUC), por lo que no se tuvieron en cuenta los experimentos sin AUC informados. Este proceso se realizó dos veces: una vez usando todos los experimentos sin problemas y una vez usando solo los realizados con la base de datos ADNI.

2.7.3. Modelos de características individuales

Se selecciona los experimentos que usaban las características denominadas \mathbf{F} (T1 MRI, cognitivas, FDG PET), que tenían AUC informado y ningún problema metodológico. Usando LME para probar si las características \mathbf{F} son predictores de un mejor rendimiento si se usan solos o en combinación con otras.

$$AUC_i = \alpha * \eta_i + \beta + \beta_{articles_i}$$

Donde:

η_i : 0 cuando el experimento usa solo la característica estudiada tipo \mathbf{F} y 1 cuando usa otra.

$articles_i$: artículo al que pertenece el experimento

i = experimento

Se uso un t-test de dos muestras en α para determinar si la inclusión de otros tipos de características cambia significativamente el rendimiento en comparación con el uso de características \mathbf{F} solas.

2.7.4. Resultado de los análisis

En este análisis se observa que el 84,6 % de los artículos utilizaron datos del estudio Iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (ADNI).

Los estudios a menudo seleccionan individuos con un tiempo de seguimiento mínimo, de 3 años por ejemplo, y con el paso de los años más y más individuos con MCI de la cohorte ADNI cumplen estos criterios, por lo que se pueden incluir más individuos. Las AUC notificadas aumentan con el tiempo ($\rho=0.0045$, pendiente de 1.15 puntos de AUC por año) posiblemente vinculado al aumento del tamaño del conjunto de datos.

La resonancia magnética T1, la cognición y las características sociodemográficas se utilizan respectivamente en el 69.2 %, el 43.2 % y el 33.8 % de los experimentos. Por otro lado, los biomarcadores FDG PET, APOE y CSF se utilizan en un 15 a 20 % de los experimentos, y las otras características estudiadas (hiperintensidades de sustancia blanca, EEG¹⁰, MEG¹¹, PET amiloide, estado binario amiloide sin considerar el PET o el valor CSF, DTI¹² y PET TAU) se utilizan en menos del 10 % de los experimentos. [4]

Las máquinas de vectores de soporte (SVM) y las regresiones logísticas son los algoritmos más utilizados, el 32.6 % y el 15.0 % respectivamente.

La interacción entre los modelos lineales y las características de imagen es significativamente positiva (coeficiente = 7.85,); Por lo tanto, el uso de funciones de imagen conduce a un aumento significativo en el rendimiento cuando se usa un

¹⁰electroencephalography

¹¹magnetoencephalography

¹²diffusion tensor imaging

MODELOS	
Lineales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Regresión lineal ▪ Mínimos cuadrados parciales ortogonales (OPLS), ▪ Análisis discriminante lineal (LDA) ▪ Umbral manual
Lineales generalizados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Máquina de vector de soporte lineal (SVM) ▪ regresión logística ▪ Análisis de supervivencia
No lineales	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Random forest ▪ Multi-kernel learning ▪ SVM no lineal ▪ Métodos bayesianos ▪ Redes neuronales ▪ Otros
IMAGEN	
Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Características basadas en regiones en regiones seleccionadas de interés (T1-ROI) ▪ Características basadas en regiones en todo el cerebro ▪ Características basadas en vóxeles
PET	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FDG ▪ PET amiloide
Hiperintensidades de la sustancia blanca	
Electroencefalografía (EEG) o Magneto encefalografía (MEG)	
Imágenes de tensor de difusión (DTI)	
IRMf	
biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (CSF)	
CARACTERÍSTICAS COGNITIVAS	
Características cognitivas generales	
Características cognitivas dirigidas al dominio	
Nuevas características cognitivas caseras	
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y GENÉTICAS	
Características sociodemográficas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad ▪ Sexo
Apolipoproteína E (APOE)	
Enfoque longitudinal	
Uso datos iniciativa ADNI	
Número de sujetos	

Figura 2.21: Resumen categorías jerárquicas. Fuente: propia

modelo lineal. Al combinar los diferentes coeficientes, se observó que **los mejores resultados se obtienen utilizando modelos no lineales**.

La elección del algoritmo ni el número de sujetos afectan significativamente al rendimiento. Sin embargo el uso de variables cognitivas, FDG PET o potencialmente electroencefalografía y magnetoencefalografía mejoró significativamente el rendimiento predictivo en comparación con no incluirlas, mientras que incluir otras modalidades, en particular, la resonancia magnética T1, no mostró un efecto significativo.

Las variables cognitivas se pueden recolectar fácilmente en la rutina clínica, a bajo costo, y se ha demostrado que **aumentan el rendimiento de los métodos**, por lo que se debe fomentar su uso. Mejoran el rendimiento del experimento combinados con lo que se combinan. Su buen desempeño cuestiona el uso generalizado de imágenes para predecir la progresión a AD y aboga por explorar más evaluaciones cognitivas específicas de dominio fino. **El efecto de usar características T1-ROI**

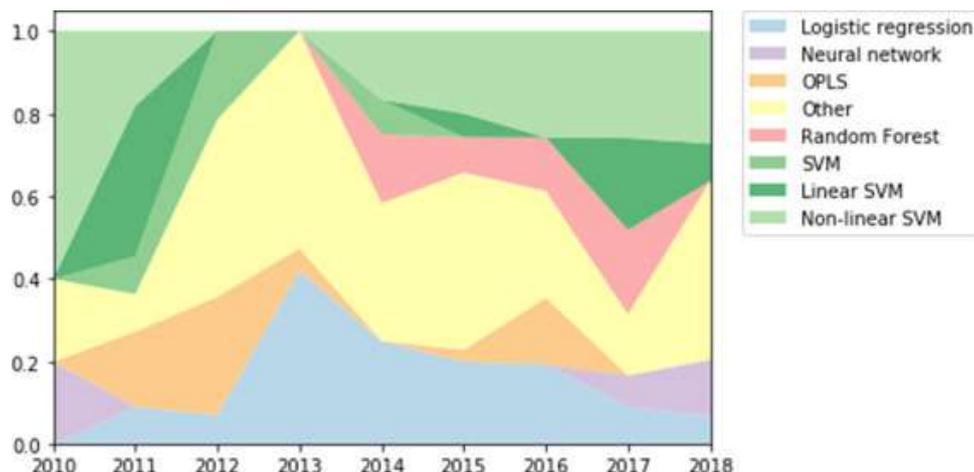


Figura 2.22: Evolución del uso de varios algoritmos con el tiempo. SVM con kernel desconocido simplemente se indican como "SVM". OPLS: mínimos cuadrados parciales ortogonales; SVM: máquina de vectores de soporte. Fuente: Ansart et al. [4]

es 2,6 veces más pequeño que el efecto de usar FDG PET y 1,45 veces más pequeño que el efecto de usar características cognitivas.

El valor de amiloide PET o CFS, que también es uno de los primeros marcadores, no tuvo un impacto significativo en el rendimiento de la predicción. Aunque la carga de amiloide se satura varios años antes de la aparición de los síntomas indicando el incrementando la posibilidad de conversión en los pacientes A+ entorno a los 3-4 años.

El 15% de los estudios, arrojan dudas sobre la relevancia del método para la práctica clínica, por lo que los autores recomiendan que los estudios incluyan otros sesgos como sexo y edad y no se centren solo en la enfermedad de Alzheimer, sino también en realizar diagnósticos diferenciales, es decir, que determinen qué trastorno es probable que desarrolle una persona con MCI, una alternativa interesante puede ser predecir los cambios en los biomarcadores de imagen o clínicos (como MMSE de 27 o menos y amiloide positivo) en el tiempo en lugar del cambio en el diagnóstico.

2.8. Detectable Neuropsychological Difference in Early Pre-clinical Alzheimer's Diseases

Diferencias neuropsicológicas detectables en la enfermedad de Alzheimer preclínica temprana: un metaanálisis

La enfermedad de Alzheimer (AD) tiene una caracterización clínica y biológica cuya conjugación patológica es el motor de las investigaciones de carácter predictivo actuales. Mejorar la caracterización de la fase pre clínica de la AD a través de la identificación de biomarcadores basándose en su escalada a lo largo del tiempo es importante para una intervención temprana y prevención de la enfermedad.

El deterioro progresivo de las capacidades cognitivas, la memoria episódica, así

como la formación placa beta amiloide y la acumulación de patología TAU en el cerebro son los indicadores in vivo más representativos de la presencia de AD. Los modelos de secuenciación de biomarcadores basada en la hipótesis de la cascada química Amiloide sugieren que su acumulación se produce antes del deterioro cognitivo. Por otra parte y en base a trabajos recientes, el presente estudio respalda la idea de que el rendimiento neuropsicológico puede correlacionarse inversamente con la carga de Amiloide entre los adultos mayores cognitivamente intactos.

La fase preclínica de la AD recientemente ha empezado a expresarse en distintas etapas que reflejan una progresión creciente del proceso patológico, que se puede describir como una serie de estadios:

- Estadio 0) amiloide negativo (A-)
- Estadio 1) amiloide asintomática (A+/N-)
- Estadio 2) amiloide + daño neuronal (A+/N+)
- Estadio 3) amiloide + daño neuronal + deterioro cognitivo sutil.

La búsqueda bibliográfica se realizó en agosto de 2016, los artículos debían tratarse sobre estudios en personas de 50 años o más, cognitivamente normales o con deterioro cognitivo leve/sutil. Las publicaciones debían contar con al menos una medida neuropsicológica, y medidas de Amiloide en tomografía por emisión de positrones (PET) o líquido cefalorraquídeo (CFS). De las 775 fuentes iniciales, solo 61 artículos cumplían las condiciones para ser empleados en la revisión.

Las puntuaciones de las medidas neuropsicológicas son agrupadas por dominio, evaluándose 7 en concreto:

1. **Función cognitiva global:** ocho test considerados.
2. **Memoria:** cuarenta y cinco test considerados.
3. **Lenguaje:** trece test considerados.
4. **Visuoespacial:** trece test considerados.
5. **Velocidad de procesamiento:** siete test considerados.
6. **Atención/memoria de trabajo/funciones ejecutivas:** veinte y seis trece test considerados.
7. **Función premórbida:** tres test considerados.

En las figuras B.1, B.2 y B.3 adjuntadas en los Anexos, se puede encontrar el desglose de todos los test agrupados por dominio. Se resalta los test que serán incluidos en el análisis propio.

Si en un solo estudio se trabajan más de una medida neuropsicológica para un mismo dominio, los resultados se agrupan y usan el tamaño medio del efecto como contribución del estudio según la convención de metanálisis¹³. Las principales medidas resumidas fueron las diferencias estándar en las medias calculadas empleando

¹³El metaanálisis es un método sistemático para sintetizar resultados de diferentes estudios empíricos sobre el efecto de una variable independiente, sea de intervención o tratamiento, en un resultado final preciso [71]

modelos de efectos aleatorios.

Los modelos de efectos aleatorios asumen que el verdadero tamaño del efecto puede diferir de un estudio a otro e incluso extenderse más allá de los estudios incluidos en el metaanálisis. La heterogeneidad se refiere a la variabilidad o diversidad de los estudios incluidos en una revisión sistemática y puede considerarse en múltiples niveles, incluidos los resultados, el diseño del estudio, el sesgo y la inferencia estadística. [22]

2.8.1. Amiloide Positivo

Amiloide positivo versus negativo

En los dominios de la función cognitiva global, memoria, lenguaje, capacidad visuoespacial, velocidad del procesamiento y memoria ejecutiva, las personas con Amiloide positivo A+ obtuvieron una puntuación más baja que las personas con Amiloide negativo A-. Se encontró una baja a moderada heterogeneidad para la función cognitiva global, memoria, velocidad de procesamiento, lenguaje, capacidad visuoespacial y atención/memoria de trabajo/funciones ejecutivas. Las personas con Amiloide positivo A+ puntuaron más alto en las medidas de funcionamiento premórbido que las personas con amiloide negativo A-.

Con respecto a la heterogeneidad para este análisis resultó ser muy baja. Se considero el método de agrupación amiloide, específicamente en CSF y PET, como moderadores potenciales de los resultados. Para el dominio lenguaje se observó que PET fue superior al CFS. Para el funcionamiento cognitivo global, la memoria, la capacidad visuoespacial y la velocidad de procesamiento, no hubo diferencias significativas entre los métodos de agrupación de amiloide.

La edad **no** es un factor significativo en la variabilidad para la función cognitiva global, la capacidad visuoespacial, el funcionamiento premórbido y la atención/memoria de trabajo/funciones ejecutivas. Mientras que los resultados fueron significativos para la memoria, lenguaje y velocidad de procesamiento.

Amiloide positivo versus TAU/neurodegeneración positivo

Solo se consideraron la memoria y la función cognitiva global debido a la falta de conjuntos de datos suficientes (menos de 5) para realizar análisis en otros dominios cognitivos. Teniendo en cuenta la función cognitiva global, los grupos de Estadio 2 fueron más bajos que los grupos de Estadio 0, pero no que los grupos de Estadio 1. La heterogeneidad estaba dentro del rango muy bajo para el metaanálisis del Estadio 2 frente al 0.

Se emplea como grupo de control a la población Amiloide negativa para corregir los valores fuera de rango en el análisis de la función global y la heterogeneidad. El modelo general fue significativo para la función cognitiva global y mostró que positivo para Amiloide (A+/N-) y positivo para TAU/neurodegeneración (A+/N+)

se desempeñó más bajo con respecto a Amiloide negativo; sin embargo, no hubo diferencias significativas entre estos grupos positivos para biomarcadores.

Teniendo en cuenta la memoria, los grupos de la Estadio 2 fueron más bajos que los grupos de Amiloide negativo y también de Estadio 1. La heterogeneidad se encontró dentro del rango moderado para el metaanálisis de Estadio 2 vs Estadio 0 (A-), y dentro del rango bajo para la Estadio 2 frente al 1.

Al utilizar participantes con Amiloide negativo (A-) como grupo de control, el modelo general fue significativo para la memoria y hubo una diferencia importantes entre los grupos positivos para biomarcadores, de modo que el grupo positivo para TAU/neurodegeneración (A+/N+) mostró rendimientos más bajos que el grupo amiloide positivo (A+/N-) en comparación con el grupo Amiloide negativo.

2.8.2. Resultado del metaanálisis

Los hallazgos obtenidos en este análisis sugieren que se pueden observar diferencias pequeñas pero significativas en las medidas neuropsicológicas de la función cognitiva global, la memoria, el lenguaje, la capacidad visuoespacial, la velocidad de procesamiento y la atención/memoria de trabajo/funciones ejecutivas en las diferentes etapas de la fase preclínica del Alzheimer.

Al emplear a las personas negativas para Amiloide como grupo de control, los adultos mayores cognitivamente normales que son positivos para la patología TAU o la neurodegeneración (A+/N+) mostraron un rendimiento más bajo en las medidas de memoria en comparación con aquellos que solo son positivos para amiloide. (A+/N-).

Este estudio sugiere que las diferencias cognitivas detectables pueden ocurrir más temprano en el curso de la AD de lo que se consideraba anteriormente, y estas pueden estar asociadas con el aumento de la retención de Amiloide cerebral y la acumulación de TAU. Muestra además que las diferencias cognitivas son detectables en individuos cognitivamente normales con biomarcadores positivos incluso cuando se excluyen específicamente las pruebas de MCI. Se propone la consideración de "cognición positiva"(C+) como un biomarcador adicional importante para la cognición, que puede capturar importantes cambios funcionales del cerebro que pueden ser anteriores a los cambios de biomarcadores u ocurrir fuera de la secuencia establecida por la hipótesis de la cascada amiloide.

2.9. The Preclinical Alzheimer Cognitive Composite: Measuring Amyloid-Related Decline

El compuesto cognitivo preclínico de Alzheimer: Medición de la disminución relacionada con el Amiloide

El estadio de predemencia caracterizado clínicamente como deterioro cognitivo leve y biológicamente como AD prodrómica, es una etapa asintomática que se cree

precede al deterioro cognitivo leve por años. Esta etapa se caracteriza por una acumulación de patología amiloide, neurodegeneración y un deterioro cognitivo muy sutil detectable con test neuropsicológicas sensibles y medidas de quejas cognitivas.

Individuos cognitivamente normales con evidencia de biomarcadores de depósito de amiloide en el cerebro (sujetos con AD preclínica) constituyen la población ideal para prevención secundaria ¹⁴ destinado a retrasar la aparición de síndromes clínicos de deterioro cognitivo leve y demencia.

Las medidas cognitivas tienen ventajas importantes sobre las imágenes y los biomarcadores bioquímicos. Estudios han demostrado que el rendimiento cognitivo, medido mediante pruebas enfocadas en el dominio global (e.g. Mini-Examen del Estado Mental, MMSE) hasta la memoria de trabajo (e.g. tareas de aprendizaje de listas de palabras) puede mostrar cambios muchos años antes del inicio del deterioro funcional. Las medidas neuropsicológicas NMs están estrechamente relacionadas con los síntomas centrales de la progresión de la enfermedad. En etapas posteriores, las NMs son sensibles a los efectos de los tratamientos.

Basándose en trabajos previos con cohortes de sujetos control que progresaron a MCI o AD, el estudio en mención determina que para obtener una medida lo suficientemente sensible a la progresión se requeriría la conjugación de varios dominios. Se propone la evaluación conjunta de los dominios cognitivos de memoria episódica, memoria ejecutiva función y orientación.

El estudio respalda la evidencia de que medidas de memoria episódica tienden a disminuir varios años (7 a 10) antes del diagnóstico de MCI o demencia de Alzheimer. Se ha informado de disminución en múltiples dominios cognitivos al observar retrospectivamente las trayectorias cognitivas durante 8 o 10 años previo la toma de imágenes de PET amiloide, y prospectivamente durante un seguimiento longitudinal de 1 a 3 años.

2.9.1. Medidas y base de datos empleados en la medición de la disminución Amiloide

Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer Compuesto cognitivo preclínico de Alzheimer (ADCS-PACC), está diseñado para servir como medida de resultado primaria para los ensayos realizados en la fase asintomática de la EA.

Los participantes tienen entre 65 y 85 años, una puntuación global de clasificación de demencia clínica (CDR-G) de 0. Para participantes con 13 o más años de educación una puntuación de MMSE de 27 a 30 y para recuerdo retrasado en la subprueba de memoria lógica IIa de 8 a 15. Para participantes con 12 o menos años de educación un puntaje MMSE de 25 a 30 y para Recuerdo retrasado en la subprueba de Memoria Lógica IIa de 6 a 13.

¹⁴En la prevención secundaria la enfermedad se detecta y se trata pronto, a menudo antes de que aparezcan los síntomas, lo que minimiza las consecuencias graves [70]

Se propone un conjunto de 4 medidas para mostrar sensibilidad a la disminución en la demencia prodrómica y leve, y con un rango suficiente para detectar la disminución temprana en las etapas preclínicas de la enfermedad:

1. El puntaje total de recuerdo de la prueba de recordatorio selectivo libre y con claves (FCSRT) (0-48 palabras),
2. La puntuación de Recuerdo retrasado en la subprueba de Memoria Lógica IIa de la Escala de Memoria de Wechsler (0-25 unidades de historia)
3. La puntuación de la Prueba de sustitución de símbolos de dígitos de la Escala de inteligencia para adultos de Wechsler, revisada (0-93 símbolos),
4. La puntuación total del MMSE (0-30 puntos).

Se emplean base de datos de tres estudios relacionados con la progresión del Alzheimer: 1) ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), 2) AIBL (Australian Imaging, Biomarkers, and Lifestyle Flagship Study of Aging), 3) Alzheimer Disease Cooperative Study Prevention Instrument (ADCS-PI). Los dos primeros estudios que recopilaban datos sobre los niveles de Amiloide y el tercero, agrupa a los participantes por la presencia de APOE ϵ 4 y por progresión clínica [21] .

Para cada uno de los conjuntos de datos y comparaciones de grupos ya descritos, se aplica un MMRM (mixed model of repeated measures=modelo mixto de medidas repetidas) para estimar los parámetros clave de varianza y covarianza que informan los cálculos del tamaño de la muestra. El MMRM trata el tiempo como una variable categórica y estima las diferencias de grupo en cada visita sin hacer suposiciones sobre la forma de las trayectorias.

2.9.2. Trayectorias de los marcadores a través del tiempo

Como se ve en la 2.23, en ADNI, hubo una separación significativa de los grupos $A\beta$ a los 24 meses, pero una reconvergencia de las trayectorias a los 36 meses. El área media (SE) entre las curvas es -26,4 (13,6) ($p=0,05$). En AIBL, se aprecia una separación significativa consistente tanto en el mes 18 como en el mes 36 y el área entre las curvas. En el estudio ADCS-PI CDR-G estable frente al análisis de progresión, se muestra una separación altamente significativa ($P<0.001$) en los meses 12, 24 y 36 y área entre curvas. En el análisis de portadores frente a no portadores del estudio ADCS-PI APOE ϵ 4, se puede ver una separación significativa en los meses 24 y 36 y un área significativa entre las curvas [21] .

Los participantes cognitivamente normales positivos para $A\beta$ muestran un mayor deterioro cognitivo que los participantes negativos para Amiloide en un compuesto de aprendizaje de listas verbales, recuerdo de párrafos, función ejecutiva cronometrada y cognición global. Una medida compuesta de memoria, orientación y función ejecutiva tiene validez aparente como un indicador de la progresión clínica relacionada con la AD.

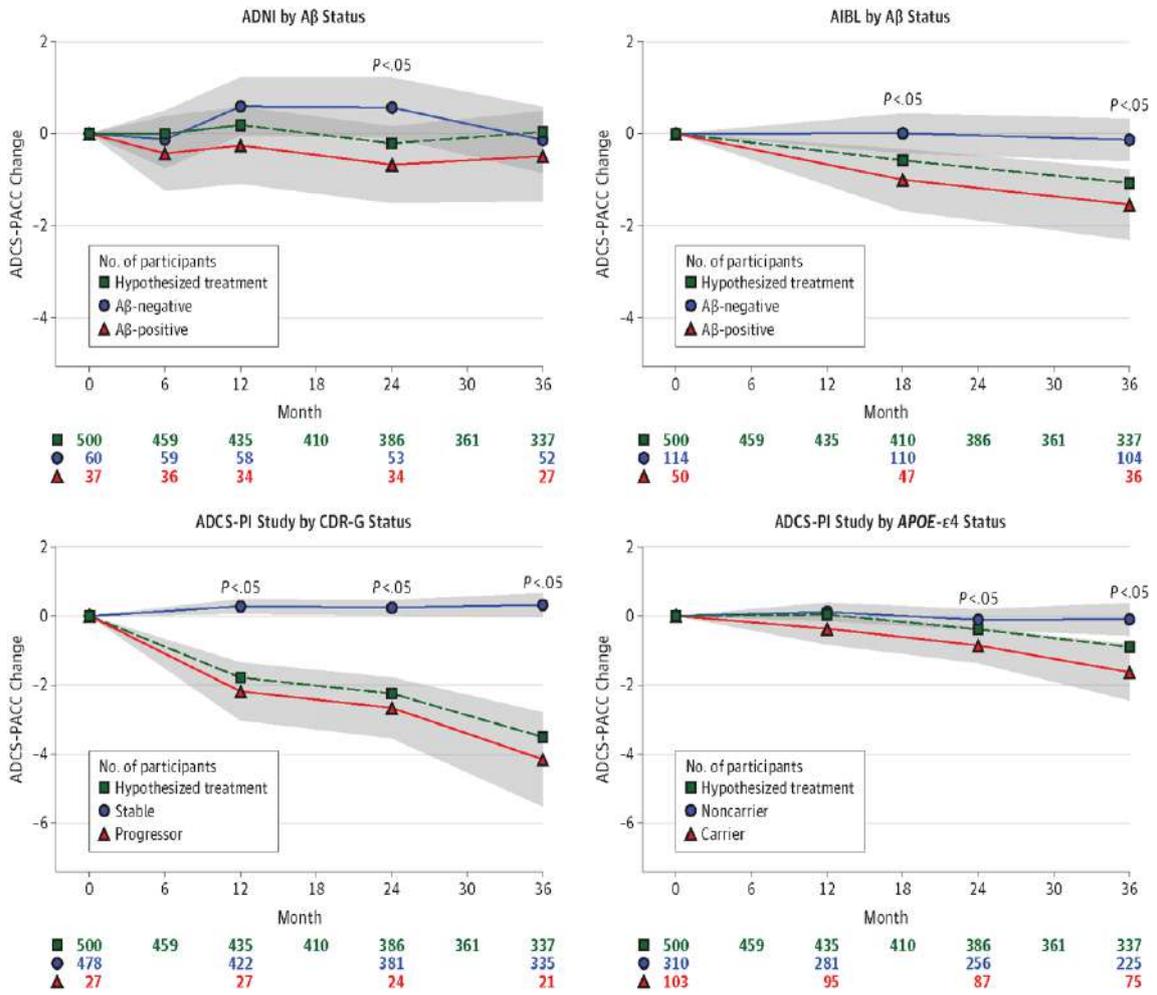


Figura 2.23: Estimaciones MMRM del cambio compuesto desde la línea de base en el ADCS-PACC

2.10. Aporte de cada artículo al trabajo

2.10.1. Jack18

En la sección 2.1 (pág. 7) se hace referencia al marco guía para la investigación de la progresión de la demencia, donde se delimitan los cambios patológicos y síntomas cognitivos in vivo de los participantes del estudio. Se presenta el Sistema ATN para la homogenización del uso de marcadores en la investigación de las enfermedades neurodegenerativas.

Simplifica la manera en la cual se puede catalogar a las personas en el Alzheimer continuo. Se define la AD en su marco biológico y promueve puntos de corte en las métricas de los biomarcadores para binarizarlos, es decir categorizarlos en positivo o negativo. Dichos puntos son los mismos criterios de inclusión y exclusión en los biomarcadores estudiados en este documento.

2.10.2. Bernal13

El resumen expuesto en la sección 2.2 (pág. 11) detalla el poder estadístico de los modelos lineales de efectos mixtos en estudios longitudinales de neuroimagen en pacientes con deterioro cognitivo a demencia Alzheimer. Muestra la superioridad de los LME frente a otros métodos conocido y entre sub poblaciones de estudio.

Esta metodología es la misma que se emplea en el desarrollo del presente trabajo y en control de calidad de los resultados tal como se evidencia en el desarrollo de los siguientes capítulos.

2.10.3. Platero&Tobar

El artículo citado en la sección 2.3(pág. 16) brinda una introducción a los LME como mejor método predictivo para el estudio de la conversión de sujetos MCI a pMCI. Se baraja como mejor enfoque el aplicar modelos predictivos con análisis de supervivencia puesto permiten predecir el tiempo de conversión y las trayectorias longitudinales de cada marcador.

Aporta al entendimiento de la importancia de la combinación de marcadores robustos con información proveniente del procesamiento de imágenes, mediciones neuropsicológicas, demográficas y clínicas como covariables.

2.10.4. Platero21

En la sección 2.4 (pág. 22) muestra como un mayor número de medidas neurodegenerativas tienen un mejor comportamiento que las obtenidas en CSF. Aunque destaca la robustez del ratio $pTAU/A\beta$ frente a otros biomarcadores en fluido cefalorraquídeo.

Los marcadores determinados mediante modelos predictivos categóricos basados en análisis de supervivencia con datos longitudinales se usan para construir modelos de progresión de la enfermedad (DPM). Dentro de los algoritmos de DPM, sugiere la superioridad de GRACE a LTJMM al considerar la variación de los marcadores de manera longitudinal y el diagnóstico médico.

2.10.5. Platero22

El estudio de la sección 2.5 (pág. 27) centra la experimentación dentro del marco de la definición biológica de la AD, según los perfiles ATN y la progresión longitudinal de los marcadores con mayor poder predictivo.

Se promueve el uso de vectores característicos formados por medidas neuropsicológicas dado su alto rendimiento. A partir de las trayectorias long-term se sugiere una secuencia de cascada Amiloide que establece el tiempo de conversión en aproximadamente 4 años.

2.10.6. Hansson2018

El artículo de la sección 2.6 (pág. 32), constituye una introducción a la estadística de acuerdos. Pone en evidencia los altos porcentajes de concordancia entre los biomarcadores obtenidos en ensayos con CSF versus PET.

Aporta valor a la iniciativa del uso de biomarcadores CSF para el estudio de la predicción del deterioro cognitivo ratificándose los valores para definir la positividad Amiloide en pacientes de la cohorte ADNI.

El ratio TAU/ $A\beta$ muestra mayor concordancia al contrastarse con imágenes PET, lo que sugiere que pueden ser empleados como alternativas a los marcadores en imágenes en los estudios de progresión de AD.

2.10.7. Ansart17

El metaanálisis resumido en la sección 2.7 (pág. 38) aborda la robustez de la combinación de los factores de riesgo en los estudios de predicción de la AD. Se toma como aporte para promover el uso de medidas neuropsicológicas y biomarcadores de imagen más modernos como FDG PET. Identifica la poca relevancia de las imágenes de resonancia magnética en el prendimiento predictivo.

Muestra la mejora que se podría obtener en los resultados en función del método, el tipo y la combinación de los marcadores. Además denota la importancia de considerar más caracterizaras socio demográficas, sexo y género en los estudios para que puedan tener relevancia en la práctica clínica.

2.10.8. Duke

En la sección 2.8 (pág. 42) se hace un repaso por los dominios más afectados por la progresión de la demencia por Alzheimer y los test que se emplean para evaluar cada uno de ellos. La revisión de este estudio motivo la adición de nuevas medidas neurodegenerativas al vector característico de marcadores considerado en el estudio propio.

El resultado del análisis comparativo entre los sujetos Amiloide positivos frente a los negativos o los pTAU positivos fortalece los criterios de selección de marcadores que se emplearan en el estudio propio. Al igual que Jack et al. [41] aborda la cognición como un marcador adicional en la definición de Alzheimer pero sugiere una aparición más temprana incluso antes que los cambios detectables en biomarcadores.

2.10.9. Donohue

El estudio resumido en la sección 2.9 (pág. 45) contrasta la información obtenida de tres cohortes diferentes. Se suma al resto de literatura que respalda la concentración de $A\beta$ como fuerte indicador de inicio de demencia. También respalda la asociación de problemas cognitivos en sujetos A+N- con las primeras señales de presencia de una cascada química Amiloide.

La separación de trayectorias en función del tiempo afirma que en la cohorte ADNI se observan cambios considerables a partir del mes 24, siendo esto un respaldo a los tiempos considerados en la trilogía de estudios llevado a cabo por Platero [61] [60] , en Trabajos de Fin de Titulación previos y en el propio.

Capítulo 3

Materiales y Herramientas

A continuación se detallarán los recursos y materiales empleados en el desarrollo del presente estudio, los cuales incluyen software, recursos en línea, informáticos entre otros relacionados con el estudio de las enfermedades neurodegenerativas.

3.1. Estudio ADNI

Este estudio se desarrolla con los datos recopilados durante el desarrollo de la Iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, **ADNI**) durante todas sus fases.

ADNI es un estudio que apoya activamente la investigación y el desarrollo de tratamientos que ralenticen o detengan el avance de la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease, **AD**).

Investigadores en 63 lugares en los EE. UU. y Canadá emplean biomarcadores clínicos, de imágenes, genéticos y de biospecímenes para seguir la progresión de esta enfermedad en el cerebro humano a través del proceso de envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve temprano (**eMCI**) y tardío; deterioro cognitivo leve (**MCI**) a demencia o **AD**.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	ADNI-1	ADNI-GO (Grandes oportunidades)	ADNI-2	ADNI-3
Objetivo principal	Desarrollar biomarcadores como medidas de resultado para ensayos clínicos.	Examinar los biomarcadores en las primeras etapas de la enfermedad.	Desarrollar biomarcadores como predictores del deterioro cognitivo y como medidas de resultado.	Estudiar el uso de tau PET y técnicas de imagen funcional en ensayos clínicos.
Fondos	\$ 40 millones federal (NIA), \$ 27 millones industria y fundación	\$ 24 millones de fondos de la Ley de Recuperación Estadounidense	\$ 40 millones federal (NIA), \$ 27 millones industria y fundación	\$ 40 millones federales (NIA), hasta \$ 20 millones para la industria y la fundación
Duración / fecha de inicio	5 años / octubre de 2004	2 años / septiembre de 2009	5 años / septiembre de 2011	5 años / septiembre 2016
Grupo	200 controles ancianos 400 MCI 200 d.C.	ADNI-1 + 200 MCI temprano existente	ADNI-1 y ADNI-GO existentes + 150 controles ancianos 100 MCI temprano 150 DCL tardío 150 d.C.	Controles de edad avanzada ADNI-1, ADNI-GO, ADNI-2 + 133 existentes 151 MCI 87 d.C.

Figura 3.1: Detalle de cada fase del estudio ADNI. Fuente: <https://adni.loni.usc.edu/>

Después de obtener el consentimiento informado, los participantes y sus acom-

pañantes de estudio ¹ se someten a una serie de pruebas iniciales que se repetirán periódicamente en los años siguientes, incluida una evaluaciones clínicas, neuropsicológicas, pruebas genéticas, punción lumbar, resonancias magnéticas y tomografía por emisión de positrones (Positron emission tomography, PET).

El objetivo general de ADNI es validar biomarcadores para su uso en ensayos clínicos de tratamiento de la AD, llevando a cabo un estudio longitudinal con sujetos entre 55 y 90 años, agrupados según protocolos clínicos en CN, MCI y AD leve. Desde el 2004 hasta la actualidad el estudios ha tenido 4 fases, con nuevos participantes según se indica en la figura 3.1.

3.1.1. Grupos de estudio: Criterios básicos de inclusión cohorte ADNI

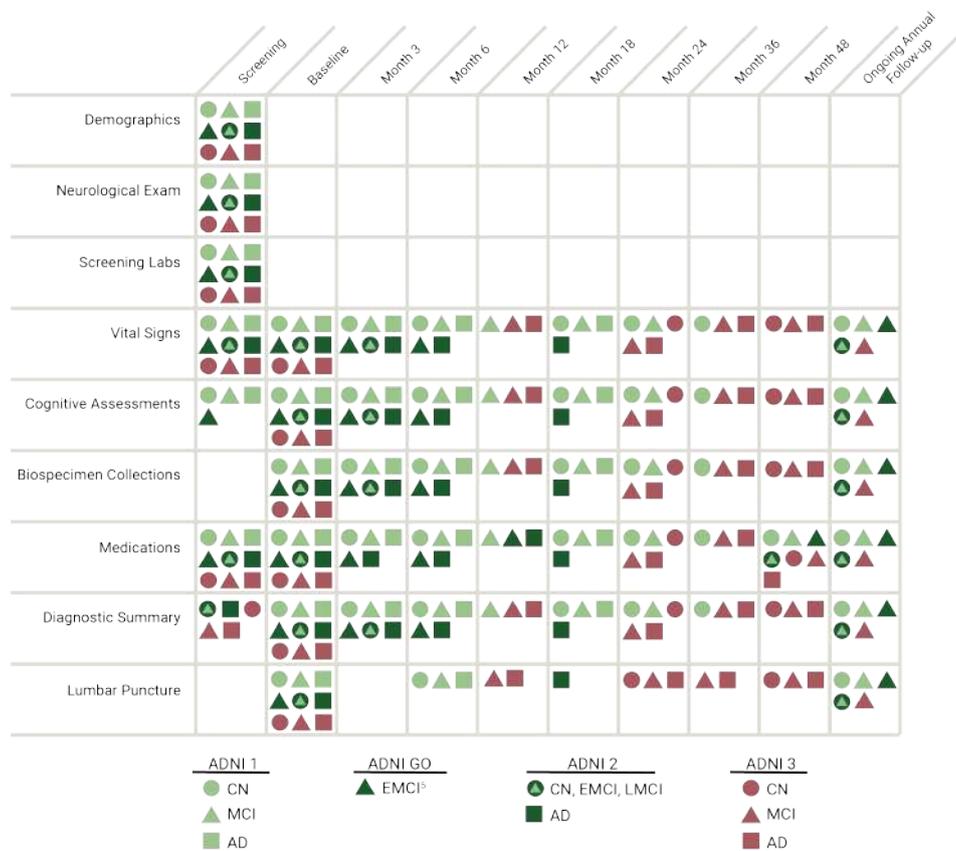


Figura 3.2: Programa de estudios clínicos para todas las fases de ADNI. Fuente: <https://adni.loni.usc.edu/>

Caracterización paciente Cognitivamente Normal, [CN]

- Tamaño de la muestra por cohorte: 295-330 participantes y 135-500 nuevos.
- MRI y recolección bianual de plasma y serum para biomarcadores.

¹Todos los ensayos clínicos de Alzheimer requieren que los participantes se inscriban con un compañero del estudio, quien pueden ayudar con el consentimiento informado, garantizar el cumplimiento de los protocolos y servir como informantes para las medidas de resultados cognitivos, funcionales y conductuales.

- Los sujetos pueden o no presentan problemas de memoria esperados para su edad, ausencia de discapacidad significativa en funciones cognitivas verificados por su compañero de estudio.
- Puntuación del Examen de Estado Mini-Mental entre 24 y 30.
- Clasificación clínica de demencia = 0. La puntuación del cuadro de memoria debe ser 0.

Caracterización paciente con Deterioro Cognitivo Leve, [MCI]

- Tamaño de la muestra por cohorte: 275-320 participantes continuos y 150-515 nuevos.
- MRI y recolección anual de plasma y serum para biomarcadores
- Puntuación del Examen de Estado Mini-Mental entre 24 y 30.
- Clasificación clínica de demencia = 0,5. La puntuación del cuadro de memoria debe ser de al menos 0,5.

Distinción entre eMCI y lMCI

En el proyecto ADNI, el estadio MCI se subdivide en **temprano (early)** y **tarde (late)**, **eMCI** y **lMCI** respectivamente, ambos se caracterizan por la evidencia de anomalías en los biomarcadores asociados al Alzheimer.

El eMCI se identifica como el nivel intermedio de deterioro de la memoria entre la cognición normal y el MCI, se define como una desviación estándar de 1 a 1.5 por debajo de la media en una prueba de memoria episódica [80] ,es decir que son aquellos pacientes que muestran un déficit cognitivo más leve de índole amnésico.

Caracterización paciente con Demencia leve por Enfermedad de Alzheimer, [AD]

- Tamaño de la muestra por cohorte: 130-150 participantes continuos y 85-185 nuevos.
- MRI y recolección anual de plasma y serum para biomarcadores
- Problemas de memoria aceptados por el sujeto, su compañero de estudio o el médico.
- Diagnóstico probable según criterios de la AD NINCDS-ADRDA ²
- Puntuación del Examen de Estado Mini-Mental entre 20 y 24.
- Clasificación clínica de demencia = 0,5 o 1.

En todos los participantes se llevara acabo la adquisición de imágenes PET amiloide y la recolección de CSF para biomarcadores cada dos año. También se someterán a dos exploraciones PET AV-1451 al principio y final del estudio, o en función de la cohorte y del estado amiloide. [40]

²Nacional Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

Los participantes en MCI y AD se someterán a FDG-PET en la visita inicial-única mientras que con el grupo CN no es necesario que se realice. Para mayor información sobre los criterios de inclusión visite: Protocolos clínicos ADNI 3

3.1.2. Procedimientos

ANDI proporciona una guía para el personal clínico y a los participantes del orden de prioridad de los procedimientos.

1. PET-amiloide

Estudio donde se evalúa la magnitud de los depósitos patológicos de proteína Amiloide empleando fármacos radiofónicos: ^{11}C y ^{18}F . Considerada más útil para descartar la enfermedad de Alzheimer. [69]

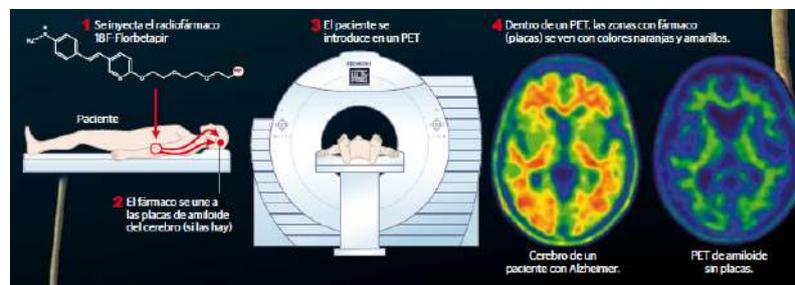


Figura 3.3: Procedimiento PET amiloide

2. AV-1451 PET

Estudio donde se observa el cambio en la cantidad y propagación de proteína Tau en el cerebro empleando el fármaco radiofónico flortaucipir, mismo que en mayo de 2020, fue aprobado para uso clínico por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. [69].

3. Imagen por resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

Técnica no invasiva que utiliza el fenómeno de la resonancia magnética nuclear del hidrógeno en el agua presente en el cuerpo, para obtener información sobre la atrofia cortical y daño vascular inespecífica.

4. Punción Lumbar

Técnica de diagnóstico precoz que refleja las tasas de producción y eliminación de $\text{A}\beta_{42}$ y tau (fosforilada-P y total-T) en el líquido cefalorraquídeo.

5. FDG-PET

Estudio usado como marcador de lesión neuronal, emplea el trazador ^{18}F -fluorodeoxiglucosa, con una capacidad de detección de la disfunción (hipometabolismo) antes de que se produzca la muerte celular y la atrofia [33].

Útil para el diagnóstico diferencial de enfermedades neurodegenerativas, la predicción de resultados clínicos a corto plazo y la estadificación de la extensión y localización de los procesos neurodegenerativos [69].

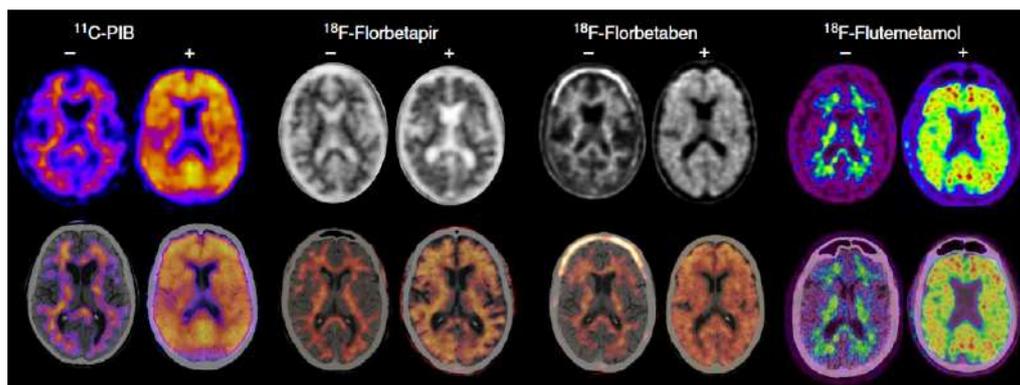


Figura 3.4: Imágenes PET (arriba) y fusión PET/TC (abajo) negativas (-) y positivas (+) para la presencia de proteína beta-amiloide cortical realizadas con diferentes radiofármacos. De izquierda a derecha: ^{11}C -PIB (por cortesía del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander); ^{18}F -florbetapir (por cortesía de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona); ^{18}F -florbetaben (por cortesía de la Clínica Universidad de Navarra, Pamplona); ^{18}F -flutemetamol (por cortesía del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona). Fuente: Arbizu et al. [5] .

3.2. Biomarcadores

Los biomarcadores o marcadores biológicos son sustancias, con suficiente relevancia preclínica y clínica, capaces de identificar el estado de un procesos fisiológicos o patológicos, cuyo comportamiento permite detectar enfermedades o su desarrollo. El presente estudio se centrara en los siguientes:

- **Proteína Beta Amiloide** Alteraciones durante metabolismo de la proteína precursora del amiloide (PPA), producen péptidos insolubles, cuya acumulación constituye las placas seniles presentes en las áreas temporobasal y frontomedial del cerebro.

La $A\beta$ es tóxica para las neuronas, genera efectos tróficos sobre las células gliales, desencadenando la respuesta inflamatoria. Datos preliminares sugieren que el β amiloide podría acelerar la acumulación de Tau y permite su propagación fuera del lóbulo temporal medial. [75]

- **Proteína Tau** Directamente relacionado con la intensidad de la demencia, corelacionada con déficit cognitivos y predictora de deterioro cognitivo y atrofia, [69]

Es la principal constituyente de los ovillos neurofibrilares, producida debido a una fosforilación irreversible que impide la función normal de la proteína Tau, a la vez que facilita su autoagregación en fibrillas, que junto con el empaquetamiento generan afectaciones en el mecanismo de transporte neuronal, impidiendo la transmisión de señales eléctricas y el transporte de nutrientes [34] .

3.2.1. Biomarcadores de líquido cefalorraquídeo [CSF]

Los biomarcadores de CSF son medidas de las concentraciones de proteínas que reflejan las tasas tanto de producción como de eliminación en un punto dado en el tiempo [41]. Para la enfermedad de Alzheimer los biomarcadores centrales del líquido Cefalorraquídeo son:

1. **A β 42-** que muestra depósito de amiloide cortical,
2. **tau total (t-tau)** que refleja la intensidad de la neurodegeneración; y
3. **tau fosforilada (p-tau)**, que se asocia con cambios patológicos neurofibrilares.

En los últimos años se han descubierto biomarcadores capaces de reflejar daño axonal y disfunción sináptica en las etapas iniciales de AD, pudiendo mencionarse: neurogranina, SNAP25, sinaptotagminas, y el neuronal de detección de calcio proteína VLP1, siendo el más prometedor la neurogranina, dada su especificidad para la enfermedad de Alzheimer y su aumento en etapas tempranas [69].

3.2.2. Biomarcadores de imagen

Los biomarcadores de imagen representan la magnitud de la carga neuropatológica o el daño acumulado a lo largo del tiempo [41]. Para la enfermedad de Alzheimer los biomarcadores de neuroimagen mejor validados son la **atrofia del lóbulo temporal medial** en la resonancia magnética, el **hipometabolismo cingulado posterior y temporoparietal** en la 18FDG-PET como medidas de neurodegeneración, y la **deposición de β -amiloide cortical** en las imágenes de PET-amiloide, útil para descartar la enfermedad de Alzheimer.

Un estado patológico activo en curso, **indicado por CSF**, y la acumulación de carga neuropatológica, **indicada por imágenes**, serán concordantes a largo plazo. [41]

3.3. Pruebas Cognitivas

La cognición se puede concebir como partes divididas pero interconectadas neuroanatómicamente [47], como tal los déficit en un área del funcionamiento cognitivo implican la disfunción de un área del cerebral asociada a esta, por ejemplo el déficit en el lenguaje se relaciona con daños en el lóbulo temporal izquierdo. Además, ciertos patrones de disfunción cognitiva se asocian comúnmente con trastornos neurológicos, lo que ayuda a conocer el origen de las enfermedades neurodegenerativas.

Actualmente se utilizan descriptores de habilidades generales de cognición [47], llamados dominios cognitivos tales como: la memoria, el lenguaje, la atención, la praxis, la velocidad de procesamiento psicomotor, orientación y el funcionamiento Ejecutivo.

3.3.1. Escala de calificación clínica de demencia (Clinical Dementia Rating Scale, CDR)

El CDR [52] es una entrevista estructurada calificada por un médico que recopila información sobre la capacidad cognitiva tanto del compañero de estudio como del paciente, para evaluar la gravedad de la demencia por etapas.

Los 6 dominios para evaluar son: memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar y pasatiempos, cuidado personal. Las calificaciones de gravedad varían a lo largo de una escala de 5 puntos (excepto para el dominio de cuidado personal), sumándose para asignar una puntuación global (CDRSB).

3.3.2. Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS)

La Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer [66] es un test que consta de 21 ítems comprendidos en dos partes: **pruebas cognitivas (ADAS-Cog)** y **no cognitivas (ADAS-Noncog)**, de 11 y 10 ítems respectivamente.

El ADAS-Cog se utiliza con más frecuencia, consta de elementos de dominios elegidos por su sensibilidad a la enfermedad de Alzheimer: lenguaje, memoria, práctica, y orientación. La prueba tarda de 30 a 35 minutos en administrarse y las puntuaciones de los ítems oscilan entre 1 y 5, con una sumatoria total que entre 0 y 70, las puntuaciones más altas sugieren un mayor deterioro.

En su forma actual, el ADAS-Cog ha demostrado ser exitoso no solo para identificar a los pacientes con Alzheimer de los sujetos de control, sino que también ha demostrado ser eficaz para calificar la gravedad entre la demencia en etapa moderada y tardía en función de la disminución del rendimiento en los elementos de orientación.

En el conjunto de datos ADNIMERGE se incluye:

- **ADAS 11**, basada en la suma de las puntuaciones de las tareas individuales
- **ADAS 13**, prueba adicional de recuperación de palabras retrasada y una tarea de cancelación de número o laberinto, que se suman para tener una nueva puntuación total que va de 0 a 85
- **ADASQ4**, puntuación de la tarea 4 de la subescala cognitiva (Reconocimiento de palabras)

3.3.3. Mini examen del estado mental (Mini-Mental State Examinations, MMSE)

El MMSE se considera la medida de detección breve para la demencia más utilizada en todo el mundo. La prueba tarda de 5 a 10 minutos en administrarse, evalúan los dominios de: lenguaje, praxis, orientación, memoria y capacidad de atención. Es posible obtener un total de 30 puntos; puntuaciones por debajo de 24 identifican

el deterioro cognitivo leve, aunque existen recomendaciones de corte más bajos (en torno a los 19) [47]

, atendiendo a limitaciones multiculturales y educativas que influyen en las puntuaciones.

El MMSE tiene una capacidad limitada para distinguir entre pacientes con demencia leve y sujetos sanos, pero es eficaz para identificar la demencia moderada a grave. Tampoco distingue entre los tipos de demencia, aunque se confirman los patrones de desempeño en ciertos ítems como la orientación, el recuerdo y la construcción.

3.3.4. Prueba de aprendizaje verbal auditivo del Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT)

La prueba RAVLT [50] evalúa la memoria de retención y evocación inmediata, valorando también el aprendizaje verbal. Consiste en la presentación verbal por parte del evaluador de 2 listas de 15 palabras (Lista A y lista B) y una de 45 palabras (Lista de reconocimiento) la cual consta de las palabras de las otras dos listas y 15 diferentes, el paciente debe recordar las palabras después de ser expuesto a distracciones cada cierto intervalo de tiempo.

El conjunto de datos ADNIMERGE recoge las puntuaciones inmediatas (RAVLT-I), de aprendizaje (RAVLT-L), de olvido (RAVLT-F) y de porcentaje de olvido (RAVLT-PF).

3.3.5. Evaluación cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

El MoCA es una herramienta de selección, desarrollada originalmente en 2005 [53] como respuesta a la dificultad para identificar la presencia de deterioro cognitivo con el MMSE [45]. Constituye una batería de 30 preguntas de fácil administración que diferenciar alteraciones cognitivas consecuentes al envejecimiento normal del deterioro cognitivo leve; su puntaje global máximo es 30, detectando la presencia de MCI con resultados menores a 26 puntos.

Evalúa los dominios de funciones ejecutivas, capacidad visoespacial, memoria, atención, concentración y la memoria de trabajo, lenguaje y orientación.

3.3.6. Escala de cognición cotidiana (Measurement of Everyday Cognition, ECog)

Es una medida del funcionamiento diario, sensible a la detección temprana y la progresión de la enfermedad neurodegenerativa, basada en reportes del paciente (ECOGPT) y del compañero de estudio (ECOGSP) sobre las habilidades cotidianas cognitivamente relevantes, consta de 39 elementos, que cubren seis dominios cognitivamente relevantes: Memoria cotidiana, lenguaje cotidiano, habilidades visoespaciales cotidianas y planificación diaria, organización diaria y atención dividida diaria.

Para cada ítem, los encuestados comparan el nivel actual del funcionamiento diario del participante con el de hace 10 años. De esta manera, los individuos sirven como su propio control [25] . Las calificaciones se hacen en una escala de 4 puntos.

3.3.7. Cuestionario de Actividad Funcional (Activities of Daily Living/-Functional Assessment Questionnaire, FAQ)

Se trata de una escala para evaluar la independencia en el desempeño de actividades de la vida diaria y sociales complejas, llamadas actividades instrumentales de la vida diaria [38] , en personas con envejecimiento normal y que presentan alteraciones funcionales leves.

El test cuenta con 11 ítems, que puede ser respondido por el entrevistado o su compañero de estudio. El puntaje máximo es de 33 puntos, siendo una puntuación de 6 o más indicativo de alteración funcional.

3.3.8. Escala de Memoria de Wechsler Revisada - Memoria lógica retrasada (Wechsler Memory Scale, Revised -Logical Memory Delayed, WMS-R)

La escala de Wechsler revisada evalúa diferentes capacidades amnésicas en personas adultas (16 a 69 años) y adultos mayores (65 a 89 años). Esta formada por siete pruebas: Memoria lógica, Pares de palabras, Diseños, Reproducción visual, Suma espacial, Span de símbolos y Test breve para la evaluación del estado cognitivo. Las seis primeras son esenciales, ya que se utilizan para calcular las puntuaciones del índice de resumen [2] .

El **índice de memoria inmediata**, una combinación de los índices inmediatos auditivo y el visual, proporciona un **indicador del rendimiento total de la memoria inmediata**. El **índice de memoria general**, que es una combinación de los índices de retraso visual, auditivo y del reconocimiento auditivo, proporciona un **indicador del rendimiento total de la memoria retrasada** . El **índice de memoria de trabajo** proporciona un **indicador de la capacidad de una persona para manipular los datos almacenados en la memoria a corto plazo**.

En el conjunto de datos **ADNIMERGE** esta escala se representada por la variable **LDELTOTAL** (logical memory delayed recall), en español puntuación total del test de Recuerdo Retrasado de la Memoria Lógica.

3.3.9. Prueba de Sustitución de Símbolos de Dígitos (Digit Symbol Substitution Test, DSST)

Es una medida válida y sensible de la disfunción cognitiva, en especial a los cambios en el funcionamiento cognitivo en pacientes con trastorno depresivo. Este test evalúa la integración de las funciones de percepción visual, oculomotoras, motoras manuales finas y mentales [42] .

El DSST requiere que el sujeto haga coincidir símbolos con números de acuerdo con una clave. El sujeto copia el símbolo en espacios debajo de una fila de números. El número de símbolos correctos dentro del tiempo permitido, normalmente de 90 a 120 segundos, constituye la puntuación [42].

En el conjunto de datos **ADNIMERGE** se puede encontrar este test como **DIGITSCOR NA**.

3.4. Biomarcadores ADNI

ADNI utiliza cinco biomarcadores para ayudar a predecir la aparición de la enfermedad de Alzheimer, dado que estos pueden presentarse antes que surjan síntomas clínicos.

1. B-amiloide ($A\beta$) medido en el líquido cefalorraquídeo o mediante imágenes de PET amiloide
2. Neurodegeneración indicada por proteína tau total medida en líquido cefalorraquídeo, o por disfunción sináptica medida por FDG-PET
3. Atrofia cerebral, principalmente en el lóbulo medial temporal, medida por resonancia magnética estructural MRI
4. Pérdida de memoria, medida por pruebas cognitivas
5. Función clínica, indicada por el deterioro cognitivo general medido por pruebas cognitivas.

El gráfico 3.5 muestra el comportamiento de los biomarcadores usados como indicadores de AD en el estudio de ADNI.

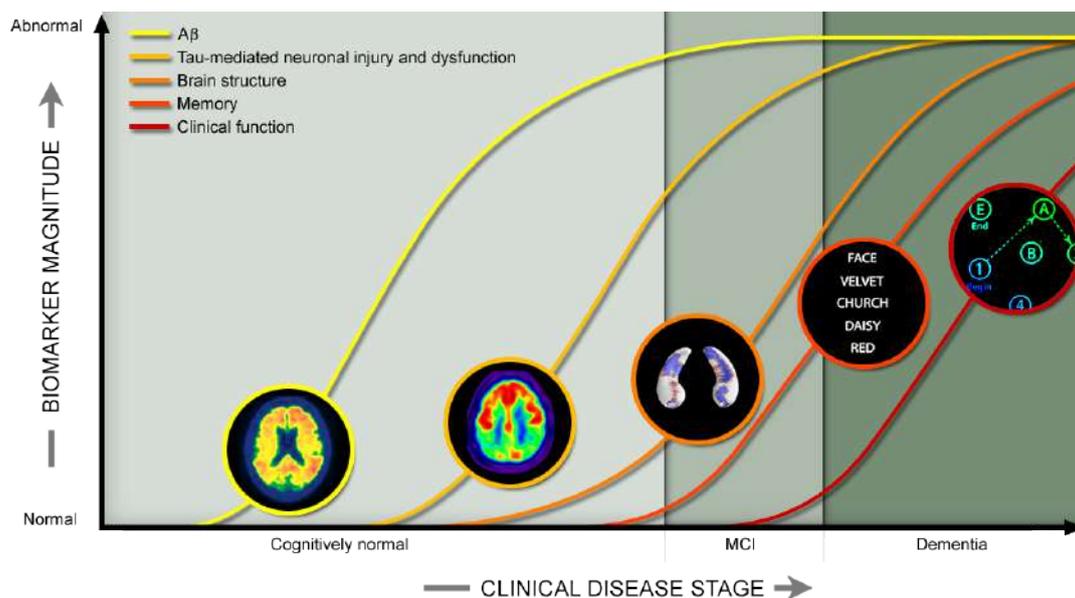


Figura 3.5: Las curvas indican cambios en cinco biomarcadores de normal a anormal durante el curso de la AD (cognición normal a demencia). Fuente: <https://adni.loni.usc.edu/>

3.5. RStudio

Es un software libre de programación dedicado al manejo del lenguaje R para el computo, análisis de diferentes clases de datos y creación de gráficos para una amplia gama de métodos estadísticos. Aplicado cuando se requiere un alto rendimiento para modelar estadísticamente grandes datos (Big data, Machine Learning y Data Mining). [67]

En el presente estudio se emplea este entorno para la conversión y manipulación de la tabla ADNIMERGE, el procesamiento longitudinal de los datos ADNI, su control de calidad y para el modelado de la progresión de la enfermedad mediante el paquete GRACE

3.6. PuTTY

Su nombre proviene de las siglas en ingles **Pu**: Port unique y **TTY**: Teletype; es un emulador de terminal de libre descarga compatible para Windoy y Unix que soporta varios protocolos de red como por ejemplo SSH (secure shell), Telnet, rlogin, y SCP (Secure Copy Protocol). [63]

Entre las múltiples características que brinda esta aplicación informática, podemos destacar que permite el almacenamiento de hosts, control sobre direccionamiento de puertos con SSH, proporciona un medio seguro para el uso de entornos gráficos sobre una red (**reenvío por X11**).

PuTTY se empleará para conectarse desde nuestra computadora personal, que trabaja sobres sistema operativo Windows, a un servidor Linux a través de SSH. En la figura 3.6 apreciamos el entorno de configuración que aparece una vez que abrimos el emulador

En el menú desplegable de la izquierda, desplegamos la pestaña de SSH donde encontramos el sub menú X11, al dar clic sobre el aparece una pantalla nueva donde **debemos habilitar el reenvío por X11**, paso muy importante para poder ejecutar aplicaciones gráficas desde el servidor remoto a nuestro escritorio.

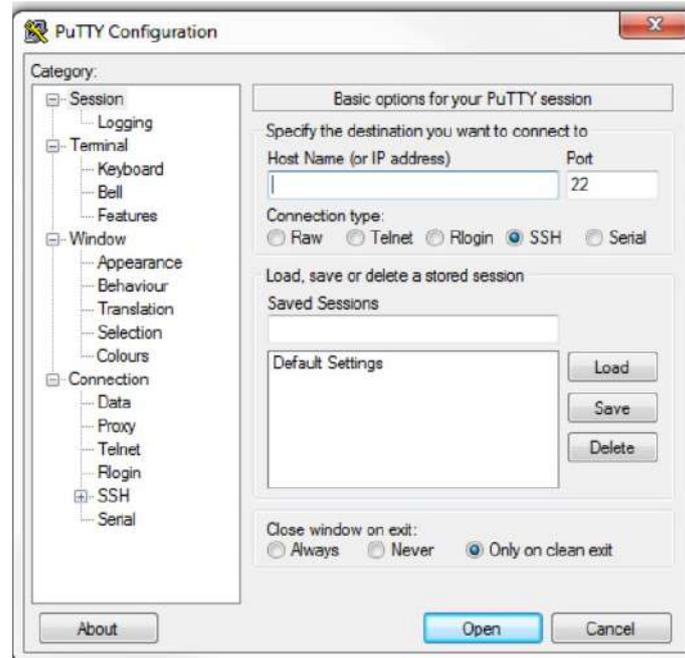


Figura 3.6: Pantalla de configuración de PuTTY. Fuente: Propia

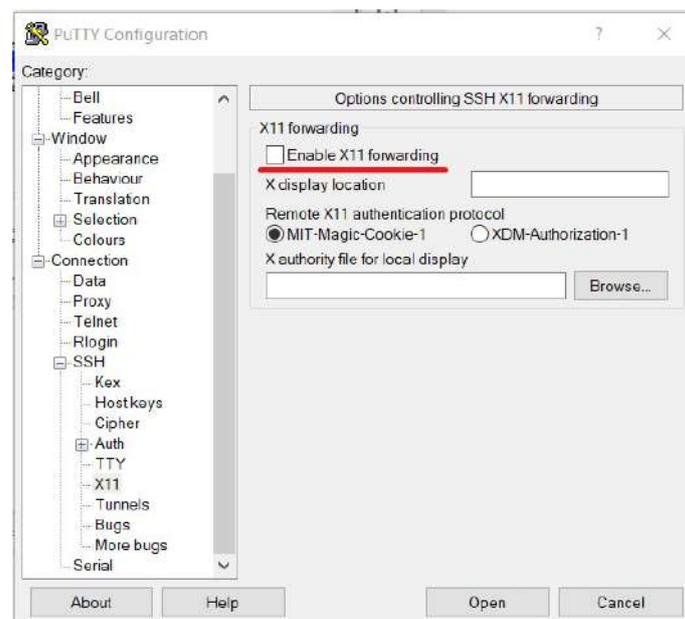


Figura 3.7: Activación reenvío por X11. Fuente: propia

3.7. Matlab

Es un software de cómputo numérico desarrollado por MathWorks, cuenta con lenguaje propio de programación de alto nivel y un entorno interactivo empleado por un gran número de estudiantes, ingenieros e investigadores para analizar datos, desarrollar algoritmos y crear modelos. [27] Es compatible con las plataformas Unix, Windows, macOS y GNU/Linux.

La alta precisión, rapidez, el amplio soporte de funciones ya desarrolladas tan-

to en la parte de procesamiento de datos como en la de inteligencia artificial, una comunidad extendida y la universalidad de su manejo hacen que esta plataforma de programación y cálculo sea una herramienta fundamental en el desarrollo de los métodos de computo empleados en este proyecto.

3.7.1. Computo en paralelo con Matlab

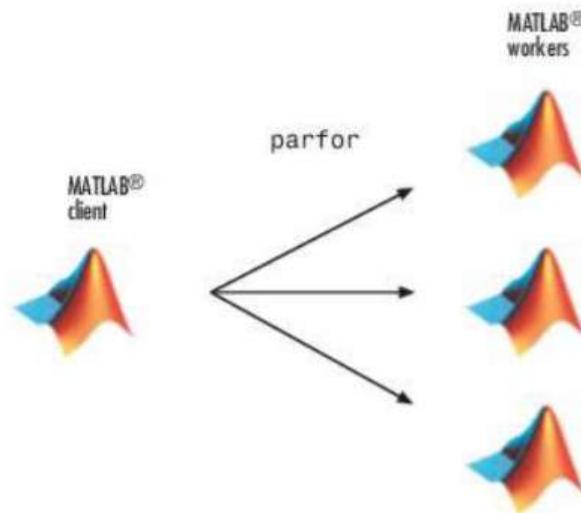


Figura 3.8: Esquema instrucción parfor en Matlab. Fuente: Help Center MathWorks

Por lo general usaremos Matlab con un proceso a la vez, al medida que se incorpore herramientas para el procesamiento de imágenes, se necesitará optimizar la ejecución de los cálculos frente al tiempo que estos conllevan, siendo requerido un paralelismo en el computo para mejorar su rendimiento.

La caja de herramientas de computación paralela (Parallel Computing Toolbox) con la que cuenta Matlab permite el manejo de grandes conjuntos de datos y la ejecución de algoritmos de tareas paralelas en múltiples procesadores, Unidades de procesamiento gráfico (Graphics Processing Unit, GPU) y clúster.

Con ciclos parfor, tipos especiales de arreglos de datos, algoritmos de paralización y un lenguaje familiar, Matlab proporciona formas de optimizar sus tareas aprovechando la tecnología informática CUDA GPU sin tener que profundizar en las complejidades de las arquitecturas o las bibliotecas informáticas de GPU.

- **Workers:** unidad básica de procesamiento de tareas en parallel toolbox
- **pool:** colección de workers que activan las características del cómputo paralelo en Matlab con instrucciones tales como parfor y spdm.

3.8. Xming

Es un servidor de aplicaciones gráficas X-Window, libre y de fácil acceso para sistemas operativos Microsoft. Ejecuta remotamente aplicaciones de Linux en Windows. [78]

Accediendo de forma remota a un sistema Linux, través de un cliente SSH en este caso Putty, permite correr aplicaciones individuales en nuestro escritorio Windows.

3.9. FileZilla

Es una aplicación de Protocolo de Transferencia de Archivos [FTP] de código abierto, consta de un cliente y un servidor para sistemas Windows, Mac y Linux que se descargan e instalan por separado. [62]

En el desarrollo de este proyecto se empleará la versión cliente, para conectarnos, gestionar y acceder a los archivos almacenados en los servidores asociados a los sistemas de Curie y Magerit.

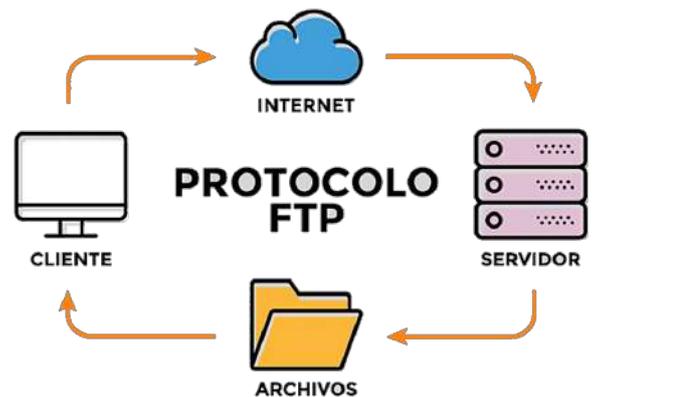


Figura 3.9: Esquema protocolo de transferencia de archivos. Fuente: www.github.com

3.10. FreeSurfer

Es un paquete informático de código abierto para el análisis y procesamiento de información específica del cerebro humano por medio de MRI estructural, desarrollado por el Laboratorio de Neurociencia Computacional del Centro de Imágenes Biomédicas de Athinoula A. Martinos. [26]

Entre los procesamientos que se pueden llevar acabo se puede destacar los siguientes:

- Segmentación
- Registro de imágenes
- Segmentación subcortical

- Reconstrucción cortical de superficies
- Segmentación cortical
- Estimación cortical del espesor
- Procesamiento longitudinal

FreeSurfer se ejecuta sobre sistemas operativos Linux o Mac OS X y por medio de máquina virtual para Windows. Se recomienda usar procesadores de por lo menos 2GHz, 8GB de RAM, Tarjeta gráfica 3D y suficiente espacio de memoria para todos su paquetes dado que consume una gran cantidad de tiempo de procesamiento, recursos de memoria y espacio de almacenamiento.

3.11. Tmux: *Terminal MULTipleXer*

Software libre desarrollado por Nicholas Marriott, permite lanzar múltiples terminales dentro de una única sesión de consola (pantalla), es decir, es un multiplexor de terminales para sistemas tipo Linux. Cada terminal es totalmente gestionable y separada de las demás, pudiendo cambiar entre ellas y lanzar procesos, crear paneles dentro de cada ventana, desacoplamiento de pantallas, entre otras facilidades.

Se lo emplea en el desarrollo de este proyecto al ejecutar los script de Matlab que incluyan paquetes de FreeSurfer en el sistema de computo *CURIE*, así se podrá dejar ejecutando una tarea en una terminal y cerrar la consola principal, esto con el fin de familiarizarnos con los entornos Unix. El software así como su manual de usuario se encuentra disponible en github.com/tmux

3.12. Magerit 3.0

Magerit es un sistema de cómputo basado en software libre gestionado desde Centro de Supercomputación y Visualización de Madrid (CeSViMa) centrado en cubrir las necesidades de recursos computacionales para investigación de la UPM.

Accesible sin costo para quienes estén involucrados en proyectos de investigación competitivos, tesis doctorales y formación de investigadores, después de haber cumplimentado la solicitud de acceso según corresponda. Más información disponible en www.cesvisma.upm.es

El servicio permite la ejecución de cargas informáticas que requieran gran capacidad de cómputo mediante trabajos por lotes (batch), se asigna para su ejecución un espacio de almacenamiento de 1 TB que se podrá incrementar si se justifica la necesidad. Actualmente Magerit consiste en un clúster de propósito general compuesto por 68 nodos ThinkSystem SD530, cada uno de ellos equipado con procesadores Intel® Xeon® Gold 6230 (20 cores @ 2.1 GHz), 192 GB de RAM y un disco SSD de 480 GB. Adicionalmente, se dispone de nodos ThinkSystem SR670 con aceleradores NVIDIA A100 (GPU).

3.12.1. Nodos

Se trabajará con dos tipos de nodos: Interactivos y de Cómputo.

- **Los nodos Interactivos o de login** son utilizados como punto de entrada al sistema, permiten el acceso remoto y desde se realiza gestión de trabajos, intercambio de datos y resultados.
- **Los nodos de Cómputo** son en los que se ejecutan los trabajos, están completamente aislados del exterior, sólo accesibles a través del gestor de trabajos SLURM.

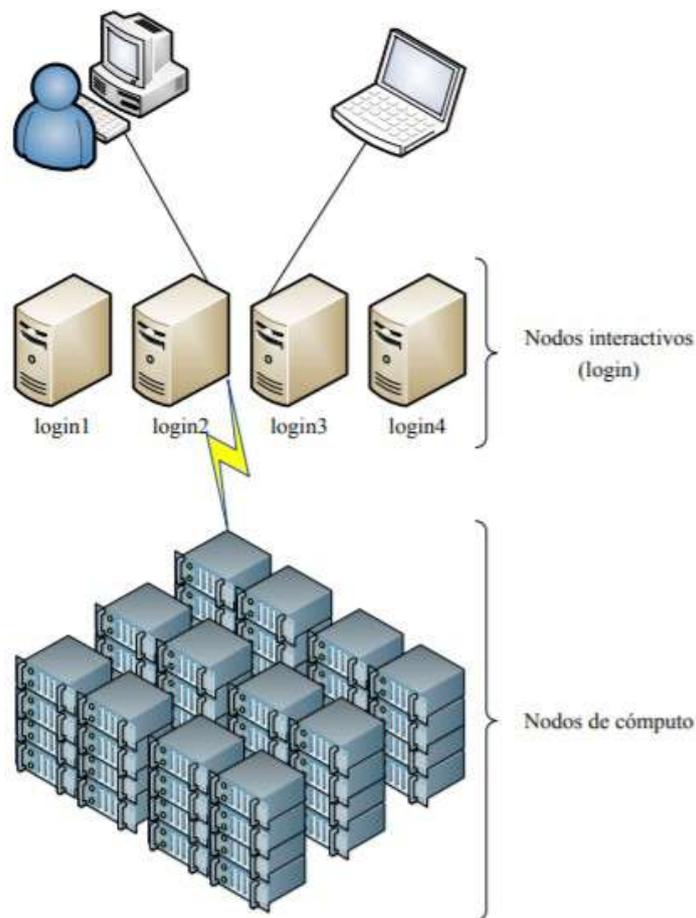


Figura 3.10: Esquema general Supercomputador Magerit. Fuente: CeSViMa

3.13. SLURM

Su nombre proviene de *S*imple *L*inux *U*tility for *R*esource *M*anagement. Es un sistema autónomo de gestión de tareas y clústers, gratuito y de código abierto creado por SchedMD para satisfacer las necesidades de la informática de alto rendimiento. Magerit se explota mediante trabajos batch usando SLURM como gestor y planificador de recursos. Para mayor información se puede consultar la página web de soporte y desarrollo de SchedMD.

Las principales funciones de este gestor son:

1. asignar a los usuarios acceso a los nodos de computo de Magerit durante un determinado periodo de tiempo (máximo 160 horas) para la ejecución de las tareas programadas.
2. Proporciona un framework que permite iniciar, ejecutar y supervisar el trabajo.
3. administra la cola de los trabajos enviados, siendo capaz de informar el estado de ejecución a través de email.

3.13.1. Arquitectura SLURM

Slurm consta de dos programas que se ejecutan como procesos en segundo plano, conocidos como daemon running, uno que se ejecuta en el nodo administrador y otro en cada nodo de cálculo proporcionando comunicaciones jerárquicas tolerantes a fallos. En la 3.11 se muestra un esquema de esta arquitectura y los comandos de usuario más empleados.

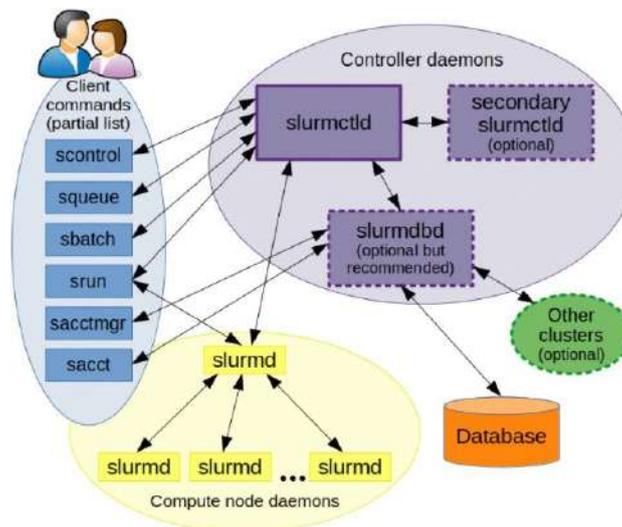


Figura 3.11: Esquema Arquitectura SLURM

Capítulo 4

Métodos empleados

4.1. Archivo de datos de estudio

Para tener acceso a los archivo de datos de ADNI, es necesario crear una cuenta de usuario y solicitar el acceso a los recursos en línea y a la base de datos de estudios destacados.

Dentro de las dos semanas posteriores a la presentación las solicitud de acceso a la base de datos del estudio ADNI, las que han sido aprobadas recibirán información de inicio de sesión para acceder y descargar datos de ADNI del Archivo de imágenes y datos de LONI (IDA) [17] .

Una vez se cuente con el acceso se observara en el entorno de usuario un gadgets como el de la imagen 4.1.



Figura 4.1: Gadget acceso a base de datos ADNI. Fuente: propia

Una vez que se cuente con acceso a los recursos en línea, en este caso es de especial interés la información de estudio a la cual se accede a través de la pestaña *DOWNLOAD>Study Data* según se aprecia en la imagen 4.2.

Luego aparece una nueva pantalla, a la izquierda se visualiza un menú desplegable, en *Study Info* se despliega un sub menú, donde se selecciona *Data & Database* para tener acceso al archivo de interés (ver figura 4.3).



Figura 4.2: Plataforma LONI, Pestaña DOWNLOAD. Fuente: propia

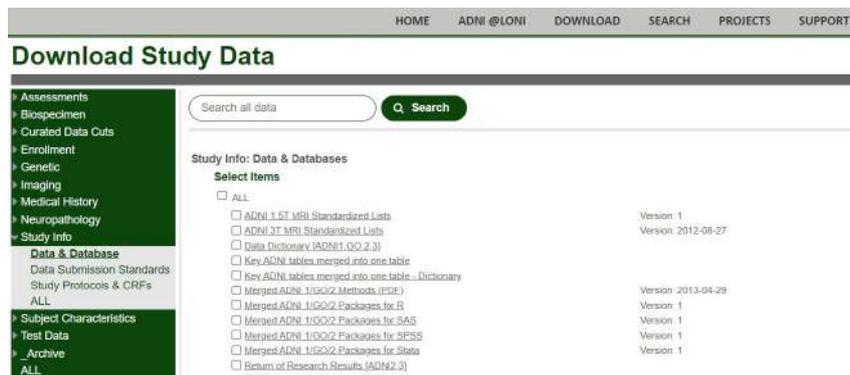


Figura 4.3: Menú desplegable de acceso a Data base. Fuente: propia

Se trabajará con el archivo *Merged ADNI 1/GO/2* compatible para el software RStudio, siguiendo las instrucciones de uso para windows disponibles en el siguiente enlace: [Instrucciones paquete de datos ADNIMERGE](#)

En el directorio donde se va a descargar la tabla ADNIMERGE se crea una carpeta con nombre *<data>*, se convierte el archivo de extensión *.tar* a *.xlsx*, empleando la siguiente sentencia.

```
dd <- adnimerge
```

```
write_xlsx(dd, "<nombre de directorio/data/ADNIMERGE_R_fecha de descarga.xlsx>")
```

Para poder trabajar con mayor libertad, el archivo se convierte a *.mat* para lo cual se emplea el siguiente algoritmo.

Algoritmo 1 newADNIMERGE_revision

Entrada:

ADNIMERGE.xlsx

Salida:

ADNIMERGE.mat

1: Convierte ADNIMERGE.xlsx en ADNIMERGE.mat, cambiando los valores correspondientes a double y datetime

2: Convierte los datos tipo char en categorical

3: Compara y corrige los FLDSTRENG de cada sujeto

4: Guarda el archivo *.mat* con el nombre correspondiente a su fecha asignada.

Tabla 4.1: Algoritmo 1: newADNIMERGE

El algoritmo lo puede encontrar en la Carpeta almacenada en Currie: [cmiranda/Demo/ADNIMERGE](#).

4.2. Selección de sujetos

4.2.1. Pre-procesamiento de datos

Según se definía en el apartado de orientación del estudio, la población de interés es aquella diagnosticada con MCI y AD. Para cumplir con la selección propuesta se trabaja con los sujetos que cuenten con dichos diagnósticos en la columna correspondiente a **DX_b1** en la tabla ADNIMERGE.

En lo que respecta a la caracterización por biomarcadores, se emplearán los datos de quienes como mínimo tengan medidas en CSF de Abeta. Según se realice el análisis en función del resto de marcadores las reglas de exclusión e inclusión se irán modificando en el desarrollo de los algoritmos de selección.

4.2.2. Manejo de archivo de datos de imágenes

Para este procedimiento y en este estudio, en concreto se trabajará únicamente con los sujetos cuyo diagnóstico sea AD. La selección se hace teniendo en cuenta aquellos pacientes que cuenten con un seguimiento igual o superior a 12 meses, descartando aquellos que no lo cumplan.

4.3. Archivo de datos de imágenes

Siguiendo el mismo proceso para la obtención de los datos de estudio, se accede a *Image collections* del menú desplegable. Se carga una pantalla, donde se filtra los archivos según los criterios de búsqueda requeridos.

La pestaña *Advanced Search (beta)*, permite buscar las imágenes ya sea por los *Subject ID's* o *Image ID's*, datos de identificación de los sujetos e imágenes, respectivamente, que se obtienen a partir de ejecutar el algoritmo **newVisitsDemencia** con la información de la tabla **ADNIMERGE** previamente procesada en Matlab. El algoritmo correspondiente se encuentra en la carpeta almacenada en Curie: *cmiranda/DEMO/Visit*. Con base en los criterios de selección previamente descritos se obtiene una población de **44 sujetos diagnosticados con AD distribuidos en 128 visitas**.

Una búsqueda más eficaz de las imágenes requeridas se lleva a cabo si en los filtros ubicados a la izquierda de la pantalla se incluye el criterio de imágenes pre procesadas en el tipo de imagen. Efectuada la búsqueda, es recomendable crear una colección con los ficheros resultantes, así se tendrá acceso a ellos en lo posterior y se podrán descargar según se requiera (ver figura 4.4).

Es necesario descargar los ficheros seleccionados tanto los archivos *Zip file* que contienen información de las imágenes MRI (archivos .nii) como *Metadat* que tienen información de datos clínicos (archivos .xml). La información de las 128 visitas se ubica en Curie en la ruta: *cmiranda/DEMO/ADNI*

en flujo de trabajo a través de los procesamientos recon all divididos en tres pasos: *Cross*, *Base* y *Long*.

Este flujo de procesamiento proporciona las superficies y los datos de morfometría de cada sujeto, es llevado a cabo empleando MATLAB y FreeSurfer, dada la capacidad computacional que implica la ejecución de los algoritmos *Cross*, *Base* y *Long* se hace uso de PuTTY para vincular las máquinas del centro de cálculo de la ETSIDI con la propia.

Para dar inicio al procesamiento continuo, se abre una nueva consola TMUX enganchándola a la sesión abierta (tmux attach) permitiendo la multiplexión de la sesión SSH, así el script continuara ejecutándose después de hacer un detach de la sesión (Ctrl B + D), es decir, salir de la consola de Putty sin detener la ejecución de la tarea.

Previo a la ejecución de los scripts de MATLAB, se debe preparar el entorno de ejecución empleando los siguientes comandos:

- export FREESURFER_HOME=/usr/local/freesurfer
- source /usr/local/freesurfer/SetUpFreeSurfer.sh
- export SUBJECTS_DIR= ruta contenida de la carpeta *Cross*

Antes de lanzar el procesamiento en Matlab, se debe tener en cuenta que el programa Xming no se este ejecutando, caso contrario se generaran errores.

Desde la terminal se ejecuta el scrip *recon_all_cross* para el procesamiento de las imágenes que incluyen la corrección de movimiento, retirada de cráneo, corrección de errores de rotación, segmentación subcortical, empleando el siguiente comando:

```
/usr/local/MATLAB/R2019b/bin/matlab -nodisplay -nosplash -nodesktop -r run  
(/ruta contenedora del script/FS_recon_all_cross1.m);
```

La preparación del entorno se repetirá cada vez que se ejecute un script, teniendo en cuenta que hay que cambiar el nombre del algoritmo de ejecución acorde al paso de procesamiento longitudinal que corresponda.

El procesamiento **Cross** se realiza empelando el comando *recon-all -subjid %s -all | n* en el algoritmo de ejecución N0. 4.

Los archivos obtenidos del procesamiento Cross alimentaran al segundo proceso denominado Base, que consta de cinco secciones en las que se depurará, eliminara el cráneo y normalizará las imágenes MRI. Se crea un nuevo directorio dentro del que se encuentran los resultados de la anatomía promedio de los sujetos a lo largo del tiempo.

El procesamiento **Base** se realiza empelando el comando *recon-all -base %s -all | n* en el algoritmo de ejecución N0. 5.

Algoritmo 4 FS_recon_all_cross.m

Entrada:

ruta archivos descargados .nii y .xml

ruta de destino de los archivos Cross

ruta de destino de los archivos Error

Salida:

Archivos organizados en directorios y visitas procesadas longitudinalmente

1: **for** 1:número de ficheros **do**

2: Descompresión de archivos

3: **if** brainmask.mgz no se encuentra **then** Creación carpeta

4: Conversión archivos .nii a .mgz

5: Ejecución flag recon all autorrecon

6: **if** brainmask.mgz no se encuentra **then** Mover carpeta al directorio **Error**7: **end if**8: **else**

9: imagen procesada

10: **end if**11: **end for**

Tabla 4.3: Algoritmo 4: FS_recon_all_cross.m

Algoritmo 5 FS_recon_all_base.m

Entrada:

Archivos transversales generados por el procesamiento Cross

Ruta archivos Cross

Ruta de destino de los archivos Error

Salida:

Plantilla del sujeto generada por el procesamiento Base

1: **for** 1: número de ficheros Cross **do**2: **if** imagen mismo sujeto **then**

3: Almacenamiento nombre de imagen en la plantilla del sujeto

4: **else if** la imagen pertenece a otro sujeto **then** creación nueva plantilla

5: Actualizar nombre de la plantilla

6: **end if**7: **end for**8: **for** 1: número de sujetos **do**9: **for** 1: número de imágenes por sujeto **do**

10: Creación de una cadena con el nombre de la plantilla y con todas las imágenes del sujeto.

11: Ejecución flag recon all base

11: **end for**

Tabla 4.4: Algoritmo 5:FS_recon_all_base.m

Para finalizar se llega a cabo el proceso Long conformado por 38 secciones, en las que se genera un directorio que contiene los datos finales del procesamiento longitudinal, usando y reutilizando información del proceso Base (plantilla del sujeto) y del proceso Cross (procesamiento trasversal de las imágenes).

El procesamiento **Long** se realiza empelando el comando *recon-all -long % -all \ n* en el algoritmo de ejecución No. 6

Algoritmo 6 FS_recon_all_long.m

Entrada:

Plantillas de sujetos generados por el procesamiento Base

Imágenes procesadas de manera transversal

Ruta de destino de los archivos Base

Ruta de destino de los archivos Long

ruta de destino de los archivos Error

Salida:

ficheros plantilla de los sujetos

1: **for** 1: número de ficheros Cross **do**2: **if** si no es un directorio base ni un long3: **if** el subdirectorio correspondiente es uno de los de segmentación cruzada **then**

4: plantilla utilizada recibe el nombre del asunto (10 primeros caracteres)

5: **if** Existe el archivo **then** /stats/aseg.stats

6: Aviso: Ya se ha realizado el procesamiento Long en el sujeto

7: **else**

8: Ejecución flag recon all long

9: **enf if**10: **end if**11: **end for**

Tabla 4.5: Algoritmo 6: FS_recon_all_long.m

Los tres algoritmos previamente mencionados se encuentran almacenados en Curie: [cmiranda/DEMO/128V_44s/src](#).

4.4. Procesamiento de imágenes en Magerit

El procesamiento de las imágenes en el sistema de computo Magerit se hará a través del administrador de clúster y programador de trabajos, *Slurm*. Los algoritmos de Matlab se enviarán al nodo de computación de altas prestaciones [HPC] mediante scripts de envío *batch*. Estos se pueden crear a través de un gestor de texto o creando un nuevo documento en el entorno de Matlab, en ambos casos se deberá **guardar con la extensión .sh o .slurm**.

Los scripts están formados por una parte de **solicitud de recursos** y otra de **ejecución de trabajos**. La primera especifica el número de nodos, tiempo máximo de uso, cantidad de memoria, tipo de errores, entre otros que se requieren para la ejecución de la tarea de cálculo.

```
#!/bin/bash
##===== S t a r t j o b d e s c r i p t i o n =====
#SBATCH ==partition=s tandard
#SBATCH ==job=name=<nombre del trabajo>
#SBATCH ==nodes=1
#SBATCH ==ntasks=1
#SBATCH ==cpus=per=task=40
#SBATCH ==mem=per=cpu=4000
```

```
#SBATCH ==time =160:00:00
#SBATCH ==mail=type=ALL
#SBATCH ==mail=user=<email del usuario>
#SBATCH ==output=out= %j . l o g
#SBATCH ==error=err= %j . l o g
#SBATCH ==chdir=<directorio de almacenamiento>
##===== End j o b d e s c r i p t i o n =====
```

De no especificarse los recursos, por defecto SLURM tomara 1 tarea = 1 procesador y 1 procesador = 1 core.

La segunda parte del script especifica los módulos que se han de cargar, la versión de estos, la dirección de las carpetas contenedoras de los ficheros y script que conforman la tarea.

```
module load MATLAB/2020a

module load FreeSurfer/6.0.1-centos6_x86_64
export FREESURFER_HOME=/sw/software/FreeSurfer/6.0.1-centos6_x86_64
source /sw/software/FreeSurfer/6.0.1-centos6_x86_64/SetUpFreeSurfer.sh
export SUBJECTS_DIR=/home/<code>/<user>/<path de carpeta Cross>
export SCRATCH=/home/<code>/<user>/.matlab/local_cluster_jobs/R2020a"

# Create a temporary directory on scratch
mkdir -p $SCRATCH/$SLURM_JOB_ID

# Run script without arguments
matlab -nodisplay </home/<code>/<user>/<path de carpeta que contiene el script a ejecutarse>/<nombre del script .m>

# Cleanup local work directory
rm -rf $SCRATCH/$SLURM_JOB_ID
```

Una vez realizado script de SLURM se debe enviar a la **cola de ejecución** empleando el comando:

```
sbatch < nombredelarchivo(.sh/.slurm) >
```

Si en la parte de solicitud de recursos se ha establecido la notificación por email, llegara un correo electrónico a la dirección indicada con un mensaje al inicio y final de la ejecución de la tarea. También se puede conocer el estado de ejecución a través de la consola para cual se tiene los siguientes códigos:

- **squeue:** Lista los trabajos encolados en el sistema.
- **scontrol show job <nombre asignado a la tarea>:** Permite visualizar la configuración del trabajo.

- **sstat:** Muestra estadísticas de uso de un trabajo que esté ejecutando en ese momento.
- **sacct:** Muestra información de la ejecución de un trabajo ya finalizado.

Para más información acerca de los comandos consulte su resumen y descripción disponible en slurm.schedmd.com/summary

4.5. Obtención de información clínica y volúmenes de salida

Una vez que los datos del sujeto han sido procesados por el flujo de procesamiento estándar de FreeSurfer, a través del script recon-all, se aplica el **procesamiento Qdec** acrónimo de Consulta, Diseño, Estimación y Contraste. Permite hacer inferencias estadísticas entre sujetos / grupos sobre los datos de morfometría (superficie cortical y volumen) en las Regiones de Interés (ROIs).

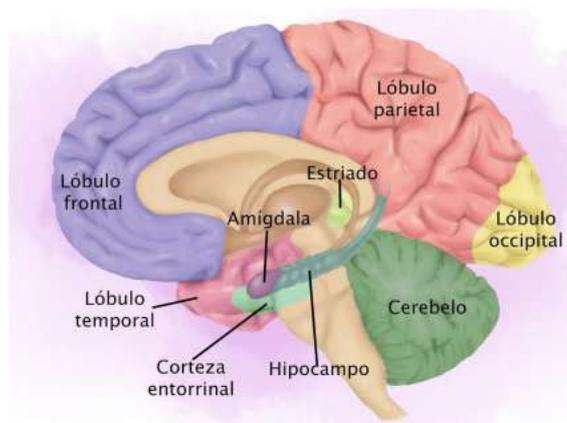


Figura 4.5: Identificación de las principales zonas del cerebro. Fuente: www.psicoadictiva.com

4.5.1. Obtención de datos corticales y subcorticales

- **Aseg:** Procesamiento para la obtención del volumen en mm^3 de la segmentación mediante los datos subcorticales asegstats usando el comando **asegstats2table**.
- **Aparc:** Procesamiento para la obtención de la superficie en mm^2 tanto en el hemisferio derecho como en el izquierdo usando el comando **aparcstats2table**.

4.5.2. Ejecución del algoritmo AsegAparc

El algoritmo No.7 *getAsegAparcADNILong* permite recopilar la información de volumen y superficie corticales provenientes de las imágenes de MR de cada sujeto y sintetizarlas en cuatro archivos .dat.

Si el algoritmo es ejecutado en el sistema de Curie, se debe configurar las variables de entorno de FreeSurfer desde la consola, teniendo en cuenta que ahora se trabajara con los ficheros almacenados en la carpeta Long.

Por otra parte si el algoritmo es ejecutado en el sistema Curie, no es necesario crear un fichero de configuración ya que no se tiene procesamiento en paralelo, pero se requerirá que se cargue en la consola los módulos a emplearse tal y como se especifica en la sección *Procesamiento de imágenes en Magerit*. De igual manera de debe considerar que ahora se trabajará con los ficheros almacenados en la carpeta Long.

Es importante señalar que al utilizar la sentencia `asegstats2table` en un script se tendrá que trabajar con **Python 2**, dado que en versiones superiores se genera el “**ERROR: subjects are not specified (use `-subjects SUBJECTS`)**”.

```
module load Python/2.7.18-GCCore-10.2.0
```

```
module load FreeSurfer/6.0.1-centos6_x86_64
export FREESURFER_HOME=/sw/software/FreeSurfer/6.0.1-centos6_x86_64
source /sw/software/FreeSurfer/6.0.1-centos6_x86_64/SetupFreeSurfer.sh
export SUBJECTS_DIR=/home/<code>/<user>/<path de carpeta Long>
module load MATLAB/2020a
matlab &
```

Por medio de Xming, se visualiza la consola de Matlab, se localiza el script con el algoritmo No. 7 y se ejecuta con normalidad.

Algoritmo 7 getAsegAparcADNILong

Entrada:

Plantillas de sujetos generados por el procesamiento Long
 Directorio de los archivos .xml de los sujetos
 Ruta de destino de las tablas de resultado

Salida:

Tabla de los datos clínicos: clinical.dat
 Tabla del procesamiento subcortical aseg.clinicaldata.dat
 Tabla del procesamiento cortical aparc_lh.clinicaldata.dat
 Tabla del procesamiento cortical aparc_rh.clinicaldata.dat
 1: Establecer los path de trabajo
 2: Establecer los nombres de las tablas
 3: Llamada de la función Qdec para la generación del archivo con la información subcortical
 4: Construcción del archivo **aseg**
 5: Construcción del archivo **aparc** con el hemisferio izquierdo
 6: Construcción del archivo **aparc** con el hemisferio derecho

Tabla 4.6: Algoritmo 7: getAsegAparcADNILong

4.6. Presentación de los resultados

Obtenidos los datos corticales, subcorticales y clínicos, el siguiente paso es la unificación de las cuatro tablas .dat obtenidas en el algoritmo mostrado en la Tabla 4.6; añadirlas a los datos procesados en estudios anteriores junto con la información proveniente de tabla ADNIMERGE, obteniendo una única tabla .mat que se denominara **Tresult**.

La tabla Tresult es obtenida mediante la ejecución de dos algoritmos anidados que comprueban si el IMAGEUID de la visita es igual a alguno de las imágenes pre procesadas del mismo sujeto en ADNIMERGE. En caso de no coincidir se revisa si la fecha de la imagen es próxima a la de alguna visita dentro de +/-6 meses, en caso de que el VISCODE proveniente del archivo .xml asociado a la imagen coincida con el de la visita, esta se añade, algoritmo No.8 y No.9 respectivamente

Algoritmo 8 joint_AsegAparc_AD

Entrada:

Datos provenientes de estudios previos y del presente:
 Procesamiento subcortical aseg.clinicaldata.dat
 Procesamiento cortical (hemisferio izquierdo): aparc lh.clinicaldata.dat
 Procesamiento cortical (hemisferio derecho): aparc rh.clinicaldata.dat
 Datos clínicos: clinicaldata.dat

Salida:

Tabla Tdec
 1: Lectura de todos los datos clínicos de las poblaciones definidas como entradas
 2:Lectura de todas las métrica de volumen y superficie corticales de las poblaciones definidas como entradas
 3: **if** número datos aseg = número datos aparc **then**
 4: Se unen las tablas con datos de aseg y aparc
 5: **else**
 6: Se extraen únicamente las imágenes con datos de aseg y aparc
 7: Construcción tabla Tdec para cada población
 8: Verificación imágenes repetidas
 9: Eliminación imágenes repetidas 10: Unificación todas las tablas Tdec

Tabla 4.7: Algoritmo 8: joint_AsegAparc_AD

Se obtiene dos tablas .mat: una denominada extendida(guardada en la carpeta “Tresuts_new”) que incluye todas las visitas con al menos una imagen procesada, y otra en donde se han eliminado las visitas con imágenes sin procesar. La primera esta conformada por **5059** visitas y la segunda por **3116** repartidas entre **799** sujetos.

Cabe señalar que en el Algoritmo No.8 se debe tener mucho cuidado al agregar las poblaciones nuevas, puesto son las entradas empleadas para actualizar la tabla Tdec, y deben irse incorporando de manera consecutiva en la matriz. Hasta el desarrollo del presente proyecto la compilación esta conformada por 14 subpoblaciones de estudio.

Algoritmo 9 joinNII_ADNIMERGE_AD

Entrada:

Tabla ADNIMERGE

Tabla Tdec

Ruta de destino de las tablas de resultado

Salida:

Tabla Tresult

Tabla Tresult extendida

1: Creación de una tabla en blanco con el mismo número de las que la tabla de ADNIMERGE

2: **for** 1:número de sujetos **do**3: **for** 1:número de visitas procesadas por sujeto **do**4: **if** Encuentra el IMAGEUID en ADNIMERGE **then**5: Añade la información de la visita a la nueva tabla en el índice i de la visita correspondiente6: **else if** La visita se encuentra dentro de un período de +/- 6 meses **then**7: **if** VISCODE es el mismo en ambas visitas **then**8: Añade la información de la visita a la tabla en la posición indicada en el índice i de la visita9: **else**

10: Se descarta la visita

11: **end if**12: **end if**13: **end for**14: **end for**

15: Se combinan la tabla de ADNIMERGE con la tabla creada con las visitas

16: Se guarda la tabla Tresults extendida

17: Se eliminan las visitas sin imagen procesada

18: Se guarda la tabla Tresults

Tabla 4.8: Algoritmo 9: joinNII_ADNIMERGE_AD

4.7. Control de calidad de los resultados obtenidos

Los marcadores obtenidos del procesamiento de imágenes se someten a un control de calidad conformado por 5 partes para verificar su validez y fiabilidad.

1. Análisis de correlación y linealidad
2. Visualización de coeficientes de correlación y de Sørensen-Dice
3. Comparación Cross versus Long
4. Comparación resultados con estudio de Bernal
5. Análisis longitudinal de ADNI

4.7.1. Análisis de correlación y linealidad

El *script* *QC_FS_ADNI.m* (ubicado en Curie: *cmiranda/DEMO/QC_AD/Freesurfer*) lee la imágenes del sujeto, realiza operaciones morfológicas de dilatación y erosión para luego calcular la correlación de intensidad y el índice de Dice de los etiquetamientos. El algoritmo se alimenta con los directorios Long obtenidos del procesamiento de las imágenes en FreeSurfer.

Se debe ejecutar el script en un entorno linux siendo opcional emplear el gestor de tareas SLURM.

- El coeficiente ó índice de Sørensen-Dice, también conocido por otros nombres tales como el índice de Sørensen, coeficiente de Dice, es un estadístico utilizado para comparar la similitud de dos muestras, en este caso el grado de similitud entre las imágenes. Es una de las herramientas más utilizada en la validación de algoritmos de segmentación de imágenes creados con Inteligencia Artificial [9] .
- El coeficiente de correlación de Pearson es una medida de dependencia lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas, en este caso las medidas de cada sujeto. (Para mayor información consulte el Apéndice A.1)

4.7.2. Visualización de los coeficientes

El script QC_corr_dice_scans.m lee los coeficientes de correlación y de Sørensen-Dice obtenidos en QC_FS_ADNI.m y de los Tresults procedente de aseg y aparc.

Este algoritmo debe emplearse para validar tanto el segmento de población con demencia por separado (44 sujetos en 128 visitas) como en el conjunto global que cuenta con al menos una imagen T1 procesada (799 sujetos en 3116 visitas). Las imágenes se han obtenido empleando tecnología 1.5 y 3 Tesla notándose diferencias en las medidas de volumetría intra craneal, acotación que ya se aborda en el estudio predecesor elaborado por Guillermo Gisbert.

El fichero se encuentra almacenado en Curie en la carpeta: *cmiranda/DEMO/QC_AD/QC_corr*.

4.7.3. Comparación entre procesamiento Cross y Long

Empleando el script comparative_FScross_FSLong.m se comparan los valores de los volúmenes hipocampal, intra craneal y ventricular proporcionados por AD-NIMERGE con la versión de FreeSurfer 4.4 y los procesados de forma longitudinal con una versión superior de FreeSurfer, la 6.0.1

El fichero se encuentra almacenado en Curie en la carpeta: *cmiranda/DEMO/QC_AD/ FScross*.

4.7.4. Comparación con estudio de Bernal Rusiel

El script comparative_BernalData permite comparar entre los marcadores de volumen hipocampal normalizado y espesor de la corteza entorrinal dados por Bernal [10] y los calculados en el procesamiento longitudinal en el presente estudio. Se muestra las trayectorias de los dos marcadores y los valores medios al inicio del estudio y la atrofia anual para cada estado del la población (sMCI,pMCI y demencia). Cabe destacar que para usar este algoritmo se debe tener previamente instalado los Toolbox Curve Fitting y Econometrics.

4.7.5. Análisis longitudinal de ADNI

ADNI posee un conjunto de datos en el paquete compatible con R en el que se almacena medidas relacionadas con el procesamiento de imágenes MRI. A través de las funciones `ucsffresfr`¹ y `ucsffsl51all`² se accede a dos dataframes. Un dataframe es un arreglo rectangular (bidimensional) en la cual se almacena datos de distinto tipo facilitando su análisis. Las filas de un dataframe obtienen datos de distintos tipos, pero sus columnas conservan la restricción de contener datos de un solo tipo.

FreeSurfer longitudinal esta conformado por un dataframe de 1675 filas y 358 variables. FreeSurfer longitudinal (5.1) esta comprendido por 3312 filas y 363 variables. Este conjunto de datos nos brinda información sobre el análisis longitudinal de las imágenes procesadas en el estudio de ADNI. Para mayor información se puede consultar el enlace: `ADNIMERGE` todas las funciones

El fichero se encuentra almacenado en Curie en la carpeta: *cmiranda/DEMO/QC_AD/ADNI*.

Algoritmo 10 `comparative_Long_R`

Entrada:

Tabla datos longitudinales de `ADNIMERGE` (`ucsffsl51all` o `ucsffresfr`)

Tabla `Tresults` sujetos con imágenes procesadas

Salida:

Gráficas de correlación volúmenes: intra craneal, hipocampal, ventricular

Gráficas de correlación espesor corteza entorrinal

1: `try/catch` `IMAGEUID` tablas de `ADNIMERGE`

2: **for** 1: número de imágenes **do**

3: buscar imágenes de `ADNIMERGE` concordantes con `Tresults`

4: **end for**

5: Se eliminan las visitas sin imagen procesada en `Tresults` y tabla datos longitudinales

6: Plot: Comparison with Hippocampal volume (Right Hemisphere)

7: Plot: Comparison with Entorhinal Cortex Thickness (Left Hemisphere)

8: Plot: Comparison with Entorhinal Cortex Thickness (Right Hemisphere)

9: Plot: Comparison with Hippocampal volume (Both Hemispheres)

10: Plot: Comparison with Entorhinal Cortex Thickness (Both Hemispheres)

11: Plot: Comparison with Ventricles volume (Both Hemispheres)

12: Plot: Comparison with ICV

Tabla 4.9: Algoritmo 10: `comparative_Long_R`

Las gráficas obtenidas al desarrollar todo el proceso de control de calidad se encuentran disponibles en el apéndice C.

4.8. Análisis multivariante

Empleando la información obtenida del procesamiento de los datos provenientes de la tabla `ADNIMERGE` y las imágenes MRI se realiza los modelos predictivos para obtener el conjunto de características con el mayor poder de predicción de la

¹FreeSurfer longitudinal

²FreeSurfer longitudinal (5.1): toda la imagen base disponible

evolución de la enfermedad.

Empleando el algoritmo No.11 se realiza la primera fase del procesamiento predictivo [1] [60] [10] considerando los valores censurados de todas las visitas de los pacientes, su riesgo de conversión. Este proceso requiere de grandes recursos computacionales por lo que se ejecuta en Magerit.

Algoritmo 11	builtPredictiveModels_MCItoAD_fast_Magerit_v1_1
---------------------	---

Entrada:
 Tabla datos ADNIMERGE
 Tabla Tresults sujetos con imágenes procesadas

Salida:
 Conjunto de características con mejor rendimiento según configuración
 1: Selección parámetros de configuración del modelo
 2: Inicialización en función de la configuración
 3: Establecer path
 4: Dimensión de las características dispuestas a comprobar de acuerdo al tipo
 5: Inicialización modelo mRMR; k-folds = 10
 6: Clasificación población de interés
 7: Llamado subrutina tiempo de conversión
 8: Construcción matriz de efectos fijos
 9: Definir modelo regresión + supervivencia
 10: Construcción de LME
 11: **if** 1: número de ejecuciones por bucle. Lazo externo de validación k-fold **do**
 12: **if** 1: número de ejecuciones por bucle lazo interno de validación k-fold **do**
 13: Selección subconjunto optimo
 14: validación
 15: **end for**
 16: Estimación del rendimiento
 17: **end for**
 18: Creación de archivo con el conjunto de marcadores mejor puntuado por iteración

Tabla 4.10: Algoritmo 11: builtPredictiveModels_MCItoAD_fast_Magerit_v1_1

4.8.1. Parámetros de configuración del modelo

n_Approach: Determina el método matemático con el cual se elaborará el modelo. Se puede elegir ente: Cox, LME y Cox & LME. Dichos modelos han sido descrito en los estudios resumidos en las secciones 2.3, 2.4 y 2.5.

- Cox: Modelo se supervivencia extendido al conjunto de características a elegirse en n_typeFeat. Permite estimar el riesgo de conversión a los intervalos de tiempo definidos (inicio del estudio).
- LME: Empleado en el método se comparación entre dos grupos.LME estima para cada sujeto el valor de cada marcador a lo margo del tiempo [61].
- Cox & LME: Emplea en conjunto ambos métodos, consiste en una análisis de supervivencia a partir de los datos longitudinales aplicados al mes 12 y 24.

n_Cov: permite seleccionar las co-variables socio-demográficas empleadas para incrementar el poder estadístico del modelo. Se puede seleccionar entre: Ag (solo edad), AgSxEd (Edad, sexo y género) y Corr (no se añade ninguna covariable).

str_visit: Intervalos de tiempo a emplearse en el análisis de Cox, se debe elegir entre bl, m12 y m24.

n_typeFeat: Puede elegirse entre cuatro opciones ROI, CAM, ROICAM y all. Cada una permite elegir el tipo de características con las que se entrenará el modelo. ROI (Region Of Interest) agrupa medidas obtenidas en el procesamiento de las MRI, CAM incluye medidas de los test neuropsicológicos, ROICAM fusiona los dos tipos anteriormente citados, y all que suma todas las anteriores con medidas de biomarcadores en CSF y PET.

n_Population= Selecciona la población sobre la que se entrena el modelo.

Una vez seleccionadas simultáneamente las características altamente predictivas pero no correlacionadas entre si, se ejecuta el algoritmo No.12 el cual selecciona los mejores puntajes y de manera iterativa busca el vector de marcadores con mayor frecuencia de aparición y mejores valores de sensibilidad, especificidad, AUC y Roi.

Algoritmo 12 analysis_withSavedData_ADNI
Entrada:
Resultado iteración mal alta algoritmo builtPredictiveModels
Salida:
Vector de características con mejor rendimiento según configuración
1: Selección parámetros de configuración del modelo
2: Inicialización en función de la configuración
3: Establecer path
4: Selección del conjunto con las mejores características
5: Visualización 5 mejores vectores de caracterizaras y sus puntuaciones

Tabla 4.11: Algoritmo 12: analysis_withSavedData_ADN

Los script correspondientes se encuentran en la carpeta almacenada en Curie: [cmiranda/DEMO/SA_MCItoAD_22](#).

4.8.2. Aplicación del modelado de la progresión de la enfermedad (GRACE)

El modelo de progresión de la enfermedad es alimentado con el vector de marcadores obtenidos en los pasos previos. Para el desarrollo del DPM se emplea el enfoque **GRACE** planteado por Donohue [20] a través de tres scripts según se detalla a continuación:

1. El modelamiento inicia con el script *tableGraceMCI_1*, algoritmo No.13, el cual prepara los datos para incorporarse a los script propuestos por Donohue et al. [20]

Algoritmo 13 tableGraceMCI_1

Entrada:
 Tabla datos ADNIMERGE
 Tabla Tresults sujetos con imágenes procesadas

Salida:
 Tabla con los datos de características solicitadas **dd**

- 1: Selección parámetros de configuración del modelo
- 2: Inicialización en función de la configuración
- 3: Filtrado de sujetos (MCI-AD)
- 4: Determinación media para el tiempo de estudio t
- 5: **if** población de entrenamiento seleccionada **then**
- 6: **if** conjunto de características seleccionado **then**
- 7: selección de medidas
- 8: **else** selección medidas disponibles
- 9: end if
- 10: **end if**
- 11: Construcción conjunto marcadores inalterados *raw*
- 12: Selección correlación
- 13: **if** Corrección de las características mediante LME **then**
- 14: Modelado LME de las características según edad y campo magnético
- 15: **else if** Elección con edad como medida **then**
- 16: Se añade la edad al conjunto de medidas elegidas.
- 17: **else**
- 18: Las medidas elegidas no son modificadas
- 19: **end if**
- 20: ajuste de tendencia de las medidas (ascendente)
- 21: **for** 1:numero de medidas **do**
- 22: Se ajusta cada medida mediante percentiles
- 23: **end for**
- 24: **for** 1:numero de sujetos **do**
- 25: Creación de la tabla de características del sujeto
- 26: **end for**
- 27: **if** show seleccionado **then**
- 28: graficas slope e intercept de cada medida
- 29: **end if**

Tabla 4.12: Algoritmo 13: tableGraceMCI_1

La línea número 20 del código, hace referencia a que si la gráfica intercept correspondiente a un marcador es descendentes se debe corregir el signo de la medida.

Datos que conforman la tabla se resultados algoritmo No. 13

t: Tiempo normalizado entre -5 y +5 indicando el momento de la toma del marcador en ese umbral de tiempos.

Y: Marcadores expresados en percentiles.

raw: Marcadores inalterados.

Outcome:Numero del marcador

id: RID del sujeto.

Convert: Indica si el sujeto convierte a demencia.

ConvertTime: Indica el tiempo de conversión o de censura.

MCI: Indica el grupo del sujeto (1-MCI, 2-AD).

ATN: Indica el perfil del sujeto (0 A-, 1 A+T-, 2 A+T+).

SEX: Indica el sexo del sujeto (1-mujer, 2-hombre).

2. El siguiente paso es emplear el script de R *grace_MCI.R* para realizar el DPM según el método de Donohue [20]. El resultado es una tabla con las variables del modelado de cada sujeto.

Para poder ejecutar el script es necesario instalar la librería de *GRACE* para lo cual se deben ingresar los siguientes comandos en la terminal.

```
install_packages("devtools")
library(devtools)
install_bitbucket("mdonohue/grace")
```

3. El último paso es ejecutar el script *plot_grace_MCI_1* algoritmo No.14 en Matlab , el cual calcula el coeficiente de correlación r de Pearson entre los tiempos de de conversión conocidos y los estimados por medio de GRACE para cada población clínica. Genera además dos gráficas, una con las trayectorias short-term de cada sujeto, y otra con las trayectorias long-term de cada uno de los marcadores seleccionados.

Algoritmo 14 *plot_grace_MCI_1*

Entrada:

Tabla **dd1** resultante del procesamiento en R

Salida:

Correlación entre el modelado de la progresión y la evolución de los sujetos

1: Selección parámetros de configuración del modelo

2: Inicialización en función de la configuración

3: Establecer path acceso a tabla **dd**

4: Obtención número de visitas

5: Cálculo del error medio absoluto (MAE, Mean Absolute Error) y del desfase de tiempo en cada sujeto

6: Cálculo del momento de aparición de síntomas según los datos ADNI

7: Clasificación de los sujetos - DPM

8: Correlación entre la clasificación según el modelado y el diagnóstico clínico de cada sujeto

Tabla 4.13: Algoritmo 14: *plot_grace_MCI_1*

Los scripts correspondientes al modelado con GRACE se encuentran en la carpeta almacenada en Curie: [cmiranda/DEMO/GRACE_MCItoDemencia_22](#).

4.9. Análisis Masivo

Partiendo de la información obtenida de las imágenes tratadas, se realiza el procesamiento masivo del análisis del espesor cortical entre sujetos sMCI y demencia siguiendo la metodología de Bernal. [10] El objetivo de este análisis es detectar las regiones de la corteza cerebral atrofiadas o inflamadas de manera longitudinal. Los ficheros MGH obtenidos se visualizan a través del interfaz gráfica de usuario (GUI) de FreeSurfer, **Freeview**. [58]

Se empleará la información de 2977 sujetos diagnosticados con sMCI, pMCI y AD según criterio clínico. El flujo del procesamiento masivo se divide en varios script de MATLAB detallados a continuación:

1. Preparación de la información del espesor cortical mediante el algoritmo ***mass_get_Thickness_mgh*** disponible en la carpeta almacenada en Curie: *cmiranda/DEMO/CT/freesurfer*.

Se emplea las funciones de FreeSurfer *mris_preproc* y *mris_surf2surf* para volver a muestrear los datos en el sujeto promedio (fsaverage), y posterior suavizado en varios valores FWHM (ancho completo/medio máximo), generalmente 0, 5, 10, 15, 20 y 25 mm. [35]

2. Unir y comprobar de los archivos MGH procedentes de varios lotes a través del algoritmo ***mass_joint_CTdata_PPMI*** disponible en la carpeta almacenada en Curie: *cmiranda/DEMO/CT*.

3. Construcción de los modelos LME espacio-temporales (ST-LME) a partir de los archivos MGH y la información clínica usando el algoritmo: ***mass_buildMassLmeModels***

El script estima la covarianza temporal del modelo en cada vértice, y según su similitud forma regiones homogéneas. El resultado son 8 modelos obtenidos con ST-LME y sus p-valores del estadístico F.

4. A partir de los 8 modelos ST-LME y los p-valores se obtiene los q-valores, los cuales a su vez se computaran para obtener el mapa FDR (False Discovery Rate) empleando el algoritmo: ***mass_saveThicknessPvalueMap***.

5. Como ultimo paso se emplea el algoritmo ***mass_generate_Clusters*** almacenado en la carpeta en Curie: *cmiranda/DEMO/CT/freesurfer*.

Empleando la función *mri_surfcluster* de FreeSurfer se asigna cada vértice en una superficie cortical a un grupo basado en la distribución de los valores de intensidad en el archivo fuente. [19] Estas regiones se configuran para que el área mínima sean consideradas relevantes a partir de 100mm^2 . [30]

Hay que tener en cuenta que para ejecutar el script *mass_generate_Cluster*, se debe preparar el entorno de tal manera que *subject_dir* sea la carpeta que contiene a todo el procesamiento, en este caso la carpeta CT.

Capítulo 5

Resultados

5.1. Caracterización Población de Estudio

5.1.1. Descripción Población heredada y adicionada

Según los criterios de exclusión señalados en el capítulo previo, se obtuvo una población con demencia conformada por 44 pacientes en 128 visitas. La información obtenida del procesamiento longitudinal de las imágenes es adicionado a los datos heredados de estudios previos en los algoritmos `joinNII_ADNIMERGE_AD` y `joint_AsegAparc_AD`.

En total se suman 5059 visitas de 759 sujetos, de estas 3116 visitas cuentan con imágenes procesadas según se desglosa en el siguiente esquema.

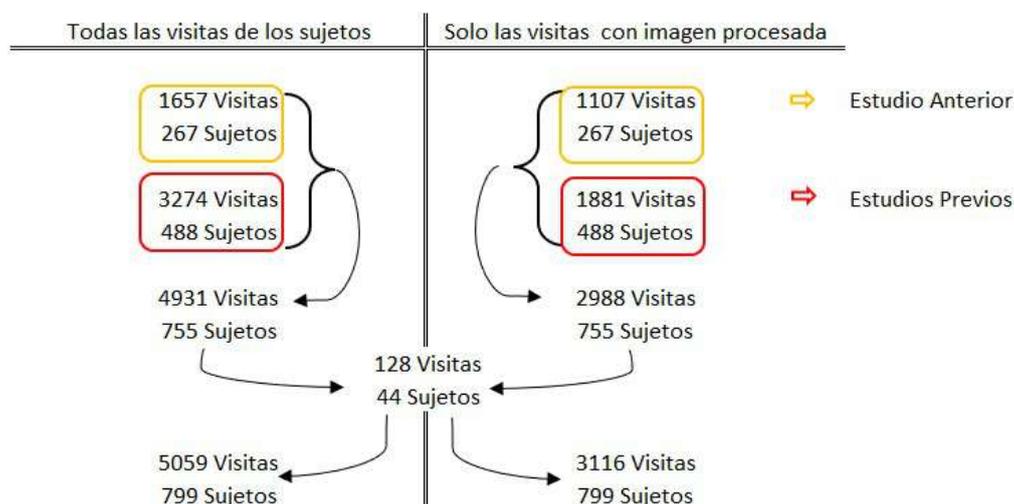


Figura 5.1: Población final empleada en el estudio

Con fines académicos, la población adicionada fue dividida en dos para facilitar el inicio de su manipulación y pre procesamiento. Obteniéndose un grupo, clínicamente categorizado con demencia, formado por 48 visitas de 16 sujetos, y otro de 80 visitas de 28 sujetos.

5.1.2. Subdivisión de la población de estudio

Clinical and demographic characteristics						
Sub population	MRI + NM			MRI + NM + CSF		
State	sMCI	pMCI	AD	sMCI	pMCI	AD
Visit	2590	1721	415	581	408	142
Subject	403	230	145	333	168	128
DX bl=LMCI	143(35.48)	183(79.57%)	0(-)	102(30.63)	132(73.21%)	0(-)
Woman	175 (43.42%)	93 (40.43%)	59 (40.69%)	144 (43.24%)	68 (40.48%)	51 (39.84%)
Age	71.51(7.61) 55.0-91.4	73.56(6.95) 55.0-88.4	74.39(8.09) 55.6-90.3	71.26 (7.43) 55.0-91.4	74.29(8.34) 55.6-90.3	74.29(8.34) 55.6-90.3
APOE4	0/1/2 244/129/27	0/1/2 79/113/38	0/1/2 46/70/27	0/1/2 201/106/26	0/1/2 57/81/30	0/1/2 42/62/24
AP4-W	110/52/10	30/48/15	16/32/10	92/42/10	19/38/11	13/30/8
%AP4-W	45.1/40.3/37.0	38.0/42.5/39.5	34.8/45.7/37.0	45.8/39.6/38.5	33.3/46.9/36.7	31.0/48.4/33.3
Education	16.01(2.78) 7.0-20.0	16.03(2.81) 6.0-20.0	15.86(2.64) 9.0-20.0	16.17(2.68) 8.0-20.0	16.17(2.76) 6.0-20.0	15.71(2.58) 9.0-20.0
Educ-W	15.53(2.71) 8.0-20.0	15.41(2.66) 8.0-20.0	14.98(2.37) 11.0-20.0	16.63(2.66) 8.0-20.0	15.65(2.48) 12.00-20.0	14.84(2.21) 12.00-20.0
Educ-M	16.39(2.79) 7.0-20.0	16.45(2.84) 6.0-20.0	16.45(2.65) 9.0-20.0	16.63(2.59) 11.0-20.0	15.52(2.90) 6.00-20.0	16.28(2.66) 9.0-20.0
Datos test neuropsicológicos						
CDRSB	1.24(0.73) 0.50-5.50	1.87(0.95) 0.50-5.50	4.51(1.69) 1.00-10.0	1.23(0.74) 0.50-5.50	1.90(0.95) 0.50-5.0	4.57 (1.71) 1.0-10.0
ADAS13	12.92(5.35) 2.0-29.0	19.89(6.40) 4.0-38.0	31.08(8.38) 14.0-52.0	12.84(5.31) 2.0-29.0	20.17(6.66) 7.0-28.0	30.98(8.28) 14.0-51.0
MMSE	28.24(1.61) 23.0-30.0	27.23(1.74) 24.0-30.0	23.07(2.08) 19.0-26.0	28.29(1.62) 23.0-30.0	27.30(1.74) 24.0-30.0	23.18(2.04) 19.0-26.0
R-Immediate	39.16(11.01) 15.0-68.0	30.52(8.32) 11.0-67.0	22.32(7.25) 1.0-46.0	38.8(10.72) 15.0-68.0	30.37(8.06) 11.0-59.0	22.32(7.03) 1.0-46.0
R-forgetting	4.26(2.55) -4.0-11.0	5.05(2.35) -2.0-13.0	4.44(1.75) 0.0-10.0	4.34(2.45) -4.0-11.0	5.26(2.35) -2.0-13.0	4.36(1.63) 0.0-8.0
LDELTOTAL	7.57(2.79) 0.0-15.0	4.39(3.27) 0.0-12.0	1.48(1.87) 0.0-8.0	7.81(2.66) 0.0-15.0	4.52(3.40) 0.0-11.0	1.55-(1.87) 0.0-8.0
FAQ	1.74(2.86) 0.0-21.0	4.83(4.70) 11.0-67.0	13.39(7.06) 0.0-28.0	1.77(2.92) 0.0-21.0	4.95(4.52) 0.0-22.0	13.42(7.04) 0.0-28.0
EcogSPTotal	1.59(0.49) 1.0-3.47	2.09(0.70) 1.0-3.9	2.73(0.66) 1.16-3.95	1.60(0.50) 1.0-3.47	2.12(0.70) 1.0-3.9	2.75(0.66) 1.13-3.95
Biomarcadores en CSF y con 18F						
FDG				1.29(0.12) 0.73-1.70 n=320	1.19(0.12) 0.91-1.54 n=143	1.06(0.15) 0.72-1.56 n=127
AV45				1.15(0.20) 0.87-1.88 n=308	1.39(0.21) 0.84-1.99 n=118	1.40(0.22) 0.87-1.82 n=126
AB				1117.42(435.01) 312.30-1700.0	752.04(318.88) 267.2-1700.0	690.21(319.03) 255.5-1700.0
TAU				246.90(108.24) 97.89-827.8	344.18(137.04) 101.2-816.9	375.79(153.80) 113.3-851.6
PTAU				23.08(11.76) 8.21-91.28	34.54(15.68) 8.72-92.08	37.14(16.00) 10.77-83.3

Tabla 5.1: Características clínicas, demográficas y medidas de volumetría de los sujetos de la población compuesta por aquellos con tests neuropsicológicos y datos obtenidos a partir del procesamiento de imágenes.

De la población general de sujetos ADNI se obtienen dos sub-poblaciones de estudio, una caracterizada clínicamente (MRI + NM) y otra que incluye la métrica de los marcadores biológicos en líquido cefalorraquídeo y/o en imagen (MRI + NM + CSF).

En la tabla 5.1 se detalla una selección de los valores promedio, desviación estándar, máximos y mínimos de algunas medidas de pruebas cognitivas, biomarcadores, características clínicas y demografías de la población de estudio. Se puede observar como los puntajes de los test cognitivos respaldan la agrupación de las poblaciones en sMCI, pMCI y AD. Enfocándose en ADAS13, por ser considerada la medida más discriminadora entre pacientes con sMCI y pMCI [61], se aprecia como las puntuaciones más altas asociadas a mayor deterioro cognitivo pertenecen al grupo de sujetos AD en ambas poblaciones de estudio.

Se incorporan la medida neuropsicológica LDELTOTAL, direccionada a la evaluación del dominio de el lenguaje. [22] Otras características como la edad, el sexo y los años de educación también han sido considerados puesto son covariantes que muestran buenos resultados al emplear modelos Lineales de Efectos Mixtos al analizar la progresión de MCI a AD con datos longitudinales.

5.2. Análisis Multivariante

5.2.1. Modelos predictivos

El modelo predictivo se realiza solo con medidas neuropsicológicas (características CAM) sobre la población general, con análisis de Cox en *baseline* y Cox extendido en el *mes 12 y 24*, según se detalla en la descripción del modelo de la progresión de la enfermedad empleando el método *GRACE* propuesto por Donohue et al (revisar sección 4.8, pág. 84). [20] Se obtiene los cinco mejores vectores de marcadores según la configuración seleccionada para el algoritmo (tablas 5.2, 5.3 y 5.4). Se incluyen los valores de sensibilidad (SEN), especificidad (SPE), exactitud (ACC), área bajo la curva (AUC) y frecuencia. Para realizar el procesamiento en los meses 12 y 24 se debió reducir la frecuencia de aparición requerida a 2700.

Resultados Cox al inicio del estudio (bl)						
Ord.	SEN	SPE	ACC	ROC	Frec.	Marcadores
1	73.7(73.4 74.1)	78.9(78.7 79.1)	77.0(76.8 77.2)	84.3(84.2 84.5)	3105	RAVLT_immediate, ADAS13, FAQ, CDRSB, ADASQ4, EcogSPTotal, LDELTOTAL, DIGITSCOR
2	73.0(72.7 73.3)	79.2(79.0 79.4)	77.0(76.8 77.1)	83.6(83.5 83.8)	4450	RAVLT_immediate, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL
3	72.9(72.6 73.2)	79.3(79.1 79.5)	76.9(76.8 77.1)	83.6(83.5 83.8)	3819	RAVLT_learning, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL
4	73.1(72.8 73.3)	79.1(78.9 79.3)	76.9(76.7 77.0)	83.6(83.5 83.8)	4496	RAVLT_perc_forgetting, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL
5	73.0(72.7 73.2)	79.5(79.3 79.6)	77.1(76.9 77.2)	83.5(83.4 83.7)	5473	ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL

Tabla 5.2: Resultados Cox al inicio del estudio (bl). Ord.=orden, Frec.=Frecuencia

Resultados Cox Extendido al mes 12						
Ord.	SEN	SPE	ACC	ROC	Frec.	Marcadores
1	77.9(77.6 78.3)	80.0(79.8 80.3)	79.5(79.3 79.7)	87.8(87.6 88.0)	3550	RAVLT_learning, ADAS13, FAQ, CDRSB, ADASQ4, EcogSPTotal, LDEL-TOTAL
2	77.1(76.6 77.5)	80.0(79.7 80.3)	79.2(79.0 79.4)	87.5(87.3 87.7)	2710	ADAS11, FAQ, CDRSB, ADASQ4, EcogSPTotal, LDEL-TOTAL
3	76.7(76.3 77.1)	80.1(79.9 80.4)	79.2(79.0 79.4)	87.4(87.2 87.5)	3623	RAVLT_learning, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL
4	77.2(76.7 77.6)	79.8(79.6 80.1)	79.1(78.9 79.4)	87.3(87.1 87.5)	2760	RAVLT_perc_forgetting, ADAS13, FAQ, CDRSB, ADASQ4, EcogSPTotal, LDEL-TOTAL
5	76.1(75.6 76.5)	80.1(79.8 80.4)	79.0(78.8 79.3)	87.3(87.1 87.5)	3097	RAVLT_learning, ADAS13, CDRSB, EcogSPTotal, LDEL-TOTAL

Tabla 5.3: Resultados Cox Extendido al mes 12. Ord.=orden, Frec.=Frecuencia

Resultados Cox Extendido al mes 24						
Ord.	SEN	SPE	ACC	ROC	Frec.	Marcadores
1	80.4(80.0 80.8)	85.6(85.4 85.9)	84.0(83.8 84.2)	91.4(91.2 91.5)	3432	RAVLT_learning, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL
2	80.4(79.9 80.8)	85.6(85.4 85.9)	84.0(83.8 84.2)	91.2(91.1 91.4)	2855	RAVLT_learning, ADAS13, FAQ, CDRSB, ADASQ4, EcogSPTotal, LDEL-TOTAL
3	80.5(80.0 80.9)	85.3(85.1 85.6)	83.9(83.7 84.1)	91.2(91.1 91.4)	3345	RAVLT_perc_forgetting, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL
4	79.9(79.5 80.4)	85.1(84.9 85.4)	83.6(83.4 83.8)	91.2(91.0 91.4)	2857	ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL
5	79.0(78.5 79.5)	85.7(85.4 86.0)	83.6(83.4 83.9)	90.9(90.7 91.0)	2731	RAVLT_learning, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL, PAC-CtrailsB

Tabla 5.4: Resultados Cox Extendido al mes 24. Ord.=orden, Frec.=Frecuencia

Se preste atención en el valor del área bajo la curva ROC y la frecuencia de aparición para seleccionar los vectores de marcadores con mejor rendimiento para ser empleados en el modelo de progresión de la enfermedad.

5.2.2. Modelo de progresión de la enfermedad GRACE

El siguiente paso es analizar los conjuntos de marcadores obtenidos para hallar el vector que mayor correlación tengan los tiempos de conversión conocidos y los calculados; es decir, los que mejor defina la progresión de la enfermedad a largo plazo a partir de las trayectorias de cada medida a corto plazo mediante el calculo del tiempo relativo de la evolución de la enfermedad γ de cada sujeto. [20]

Se probaron los conjuntos de marcadores con mejores valores de ROCC y frecuencia, así como fusiones de selección propia con el fin de encontrar el mejor coeficiente de correlación de Pearson.

A continuación se presenta una tabla con el resumen de los vectores y los valores obtenidos del modelaje.

Calculo del umbral de tiempo	Umbral de tiempo	Correlación	sMCI	AD	pMCI(bsl)	pMCI(end)
RAVLTlearning, ADAS13, FAQ, CDRSB, ADASQ4, EcogSPTotal, LDELTOTAL						
Forma Iterativa	5.0	0.62	98.01	77.93	80.43	68.70
GRACE	4.0	0.62	95.53	85.52	70.43	76.96
RAVLTpForgetting, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL						
Forma Iterativa	5.0	0.63	97.27	77.93	83.04	67.83
GRACE	4.8	0.63	97.27	79.31	80.0	70.87
RAVLTlearning, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL						
Forma Iterativa	4.7	0.65	97.27	75.86	73.04	70.43
GRACE	4.0	0.65	96.03	81.38	77.39	76.09
RAVLTlearning, ADAS13, FAQ, MMSE, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL						
Forma Iterativa	4.5	0.66	97.52	789.31	82.17	70.43
GRACE	4.2	0.66	96.53	81.38	80.0	73.04
RAVLTForgetting, ADAS13, FAQ, MMSE, EcogSPTotal, LDELTOTAL						
Forma Iterativa	3.1	0.67	93.55	75.86	77.83	73.04
GRACE	2.0	0.67	87.84	86.21	70.87	82.61
RAVLTlearning ADAS13 FAQ CDRSB EcogSPTotal LDELTOTAL						
Forma Iterativa	3.2	0.68	94.04	72.41	79.57	73.91
GRACE	1.6	0.68	87.59	88.97	69.57	86.96
RAVLTImmediate, ADAS13, FAQ, MMSE, CDRSB, EcogSPTotal						
Forma Iterativa	3.8	0.71	94.79	75.17	79.13	71.30
GRACE	2.8	0.71	93.55	86.21	70.0	79.57
RAVLTforgetting, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL						
Forma Iterativa	3.1	0.69	93.80	71.72	80.43	73.48
GRACE	1.6	0.69	87.84	88.97	70.0	87.83

Tabla 5.5: Valores del rendimiento del conjunto de características con que se entreno el modelo

Como se aprecia en la tabla 5.5, el vector de marcadores mejor puntuado es:

RAVLTforgetting, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL

Los valores correspondientes a la columna pMCI(bsl) se refieren al porcentaje de sujetos con MCI progresivo que en su primera visita no han convertido a demencia, mientras que la columna pMCI(end) hace referencia a los porcentajes que han convertido a demencia antes de la última visita documentada.

Las matrices de correlación con los valores de intercepto (cruce por cero de los ejes) y pendiente (longitudinal) se muestra en la figura 5.2 y 5.3, respectivamente.

Ambas matrices tienen valor que superan el 0.5 excepto para el marcador *RAVLTforgetting*, sin embargo es conservado dentro del conjunto elegido para evaluar su importancia y comportamiento en la evolución de la enfermedad por ser parte del conjunto de marcadores mejor puntuado.

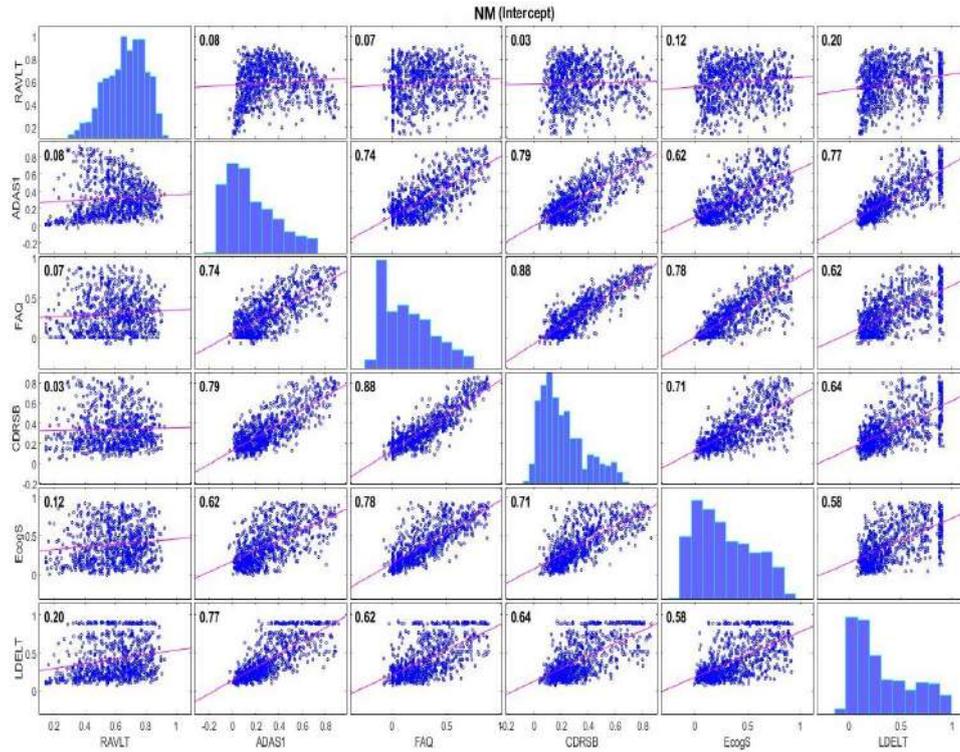


Figura 5.2: Matriz de correlación del intercepto del conjunto evaluado en la población con medidas neuropsicológicas

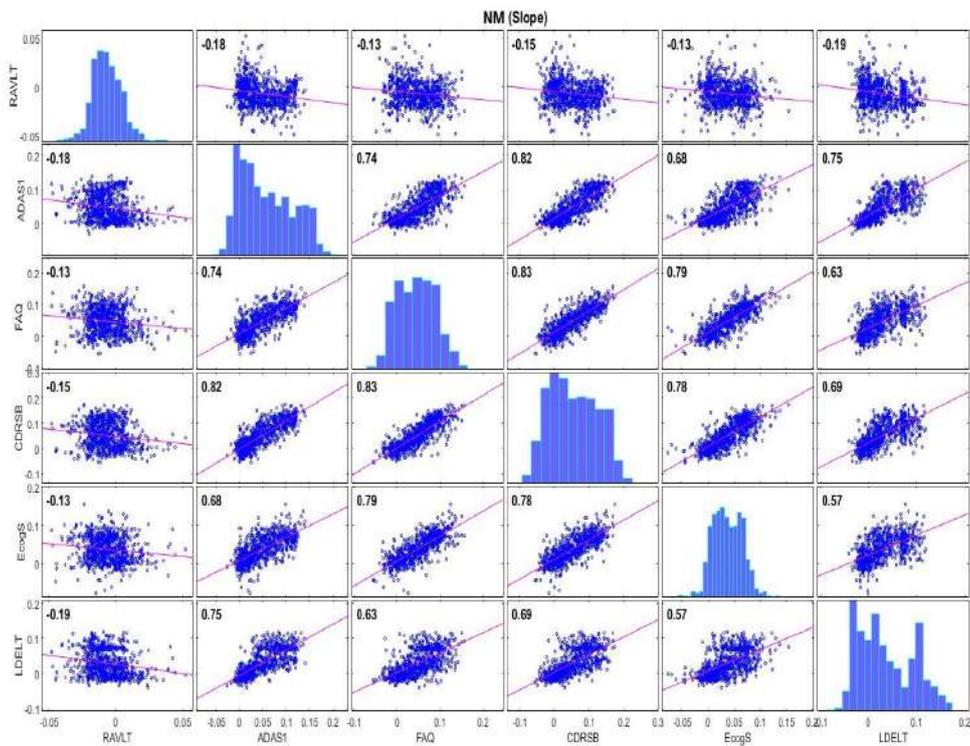


Figura 5.3: Matriz de correlación de la pendiente del conjunto evaluado en la población con medidas neuropsicológicas

El siguiente paso es obtener la distribución de la población según su perfil clínico y el umbral del tiempo al que corresponden. El umbral de tiempo o tiempo cero t_{onset} marca el punto en el tiempo en el que hay conversión hacia demencia, por lo tanto en aquellos sujetos ubicados a la izquierda de t_{onset} los marcadores evolucionan en tiempos negativos a largo plazo; por el contrario, los ubicados a la derecha alcanzan valores positivos.

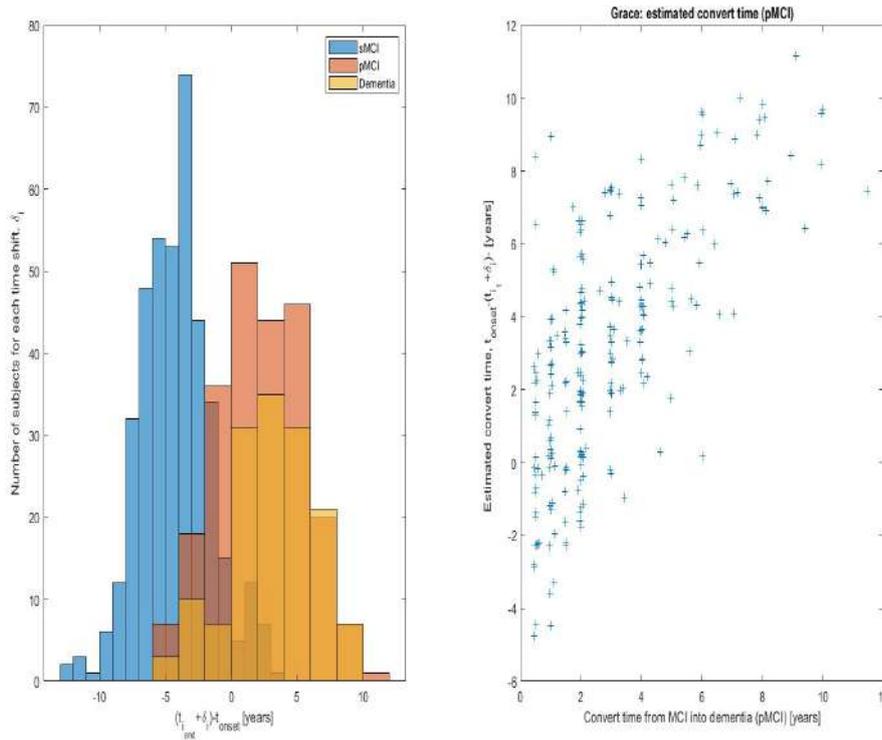


Figura 5.4: Clasificación de los sujetos acorde con la estimación tiempos de conversión. Fuente: propia

En la figura 5.4 se aprecia que la población con mayor presencia es pMCI con un 87% (Valores exactos en tabla 5.5), con diagnósticos de al menos 10 años antes que el tiempo de conversión según el modelo de progresión de la enfermedad. La población con diagnóstico pMCI y demencia tienen una clasificación en el tiempo bastante parecida entre sí, siendo correctamente clasificados 87% pMCI y 88.97% AD.

Las trayectorias individuales de cada marcador se muestran en la figura 5.5, estas han sido obtenidas siguiendo el planteamiento de Platero [1] que muestra las trayectorias a corto plazo *short-term* haciendo referencia al perfil ATN de los sujetos. Mientras que la trayectoria *long-term* se resalta en color negro.

Las medidas $ADAS13$, FAQ , $CDRSB$ y $EcogSPTotal$ muestran una menor dispersión, es decir que las trayectorias *short-term* se encuentran más cercanas a la trayectoria longitudinal *long-term*.

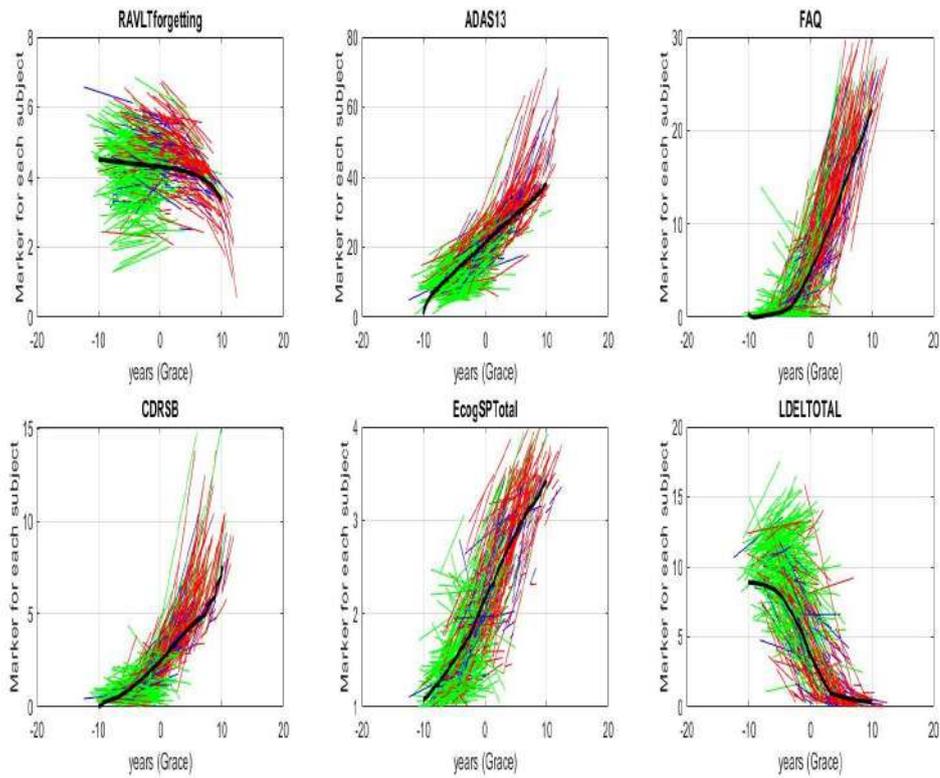


Figura 5.5: Trayectorias Long Term y Short Term de los marcadores seleccionados en algoritmo No.14. En verde A-, en azul A+T- y en rojo A+T+. Fuente: propia

A continuación se muestran las trayectorias de las medidas en CSF y PET a corto plazo; así como, la longitudinal calculada en base a las primeras. La figura 5.6 hace referencia a la distribución según perfil clínico, mientras que la figura 5.7 lo hace de acuerdo al perfil ATN de los sujetos.

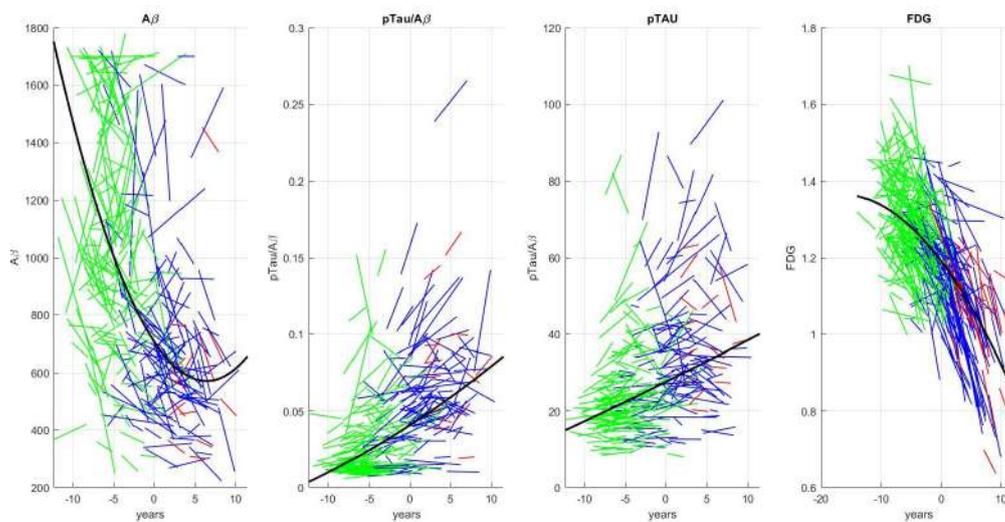


Figura 5.6: Trayectorias Long Term y Short term de las medidas $A\beta$, pTAU, pTAU/ $A\beta$ y FDG clasificados según el clasificación clínica. Verde sMCI, azul pMCI y rojo AD. Fuente propia.

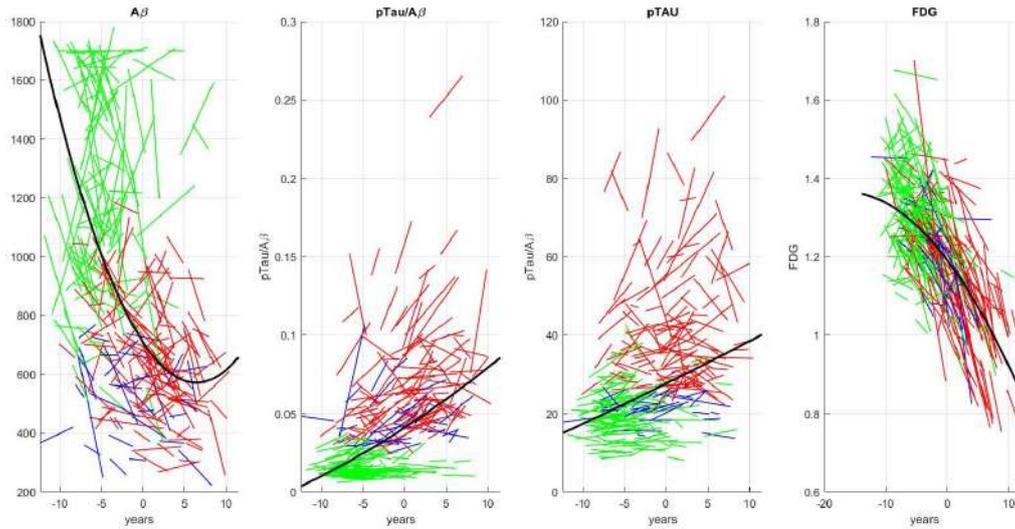


Figura 5.7: Trayectorias Long Term y Short term de las medidas $A\beta$, pTAU, pTAU/ $A\beta$ y FDG clasificados segun el perfil AT. Verde A-, azul A+T- y rojo A+T+. Fuente propia.

5.2.3. Validación de las trayectorias a largo plazo (Long-term)

Conocido el t_{onset} y las trayectorias *long term* de cada marcador y medida seleccionados, es posible encontrar el valor que toman en dicho punto de corte. La tabla 5.6 muestra un resumen de las medidas obtenidas al inicio del estudio en base al procesamiento de los datos de la tabla ADNIMERGE para los sujetos con diagnóstico sMCI, pMCI y AD, así como la medida empleada para el diagnóstico clínico de demencia y los valores obtenidos con el modelo de progresión de la enfermedad.

Subjects	Demographic and clinical characteristics				Model
	sMCI	pMCI	AD	Clinical Cutoff	$t_{onset} = 1,6$
Cognitives markers					
RAVLTforgetting	4.26	5.5	4.44	4.3 [23]	4.25
ADAS13	12.92	18.89	31.08	26.5 [14]	23.8
FAQ	1.74	4.83	13.39	6.85 [32]	7.1
CDRSB	1.24	1.87	4.51	3 [79]	3.01
EcogSPTotal	1.59	2.09	2.73	2.35 [25]	2.38
LDELTOTAL	7.57	4.39	1.48	1.26 [44]	2.4
CSF & FDG					
ABETA	117.42	752.04	690.21	880 [37]	649
pTAU	23.08	34.54	37.14	27 [37]	29.33
pTAU/ $A\beta$	0.03	0.05	0.06	0.028 [37]	0.05
FDG	1.29	1.19	1.06	1.21 [56]	1.16

Tabla 5.6: Comparación entre los valores medios por grupo clínico al inicio del estudio, con respecto a los valores estimados por GRACE al inicio de la demencia y los puntos de corte utilizados en la práctica clínica para determinar la progresión a demencia

5.2.4. Bootstrapping

Aplicando técnicas de Bootstrapping ¹ en las trayectorias long term de los marcadores seleccionados clasificándolos por sexo, se obtienen la matriz de las trayectorias mostrada en la figura 5.8.

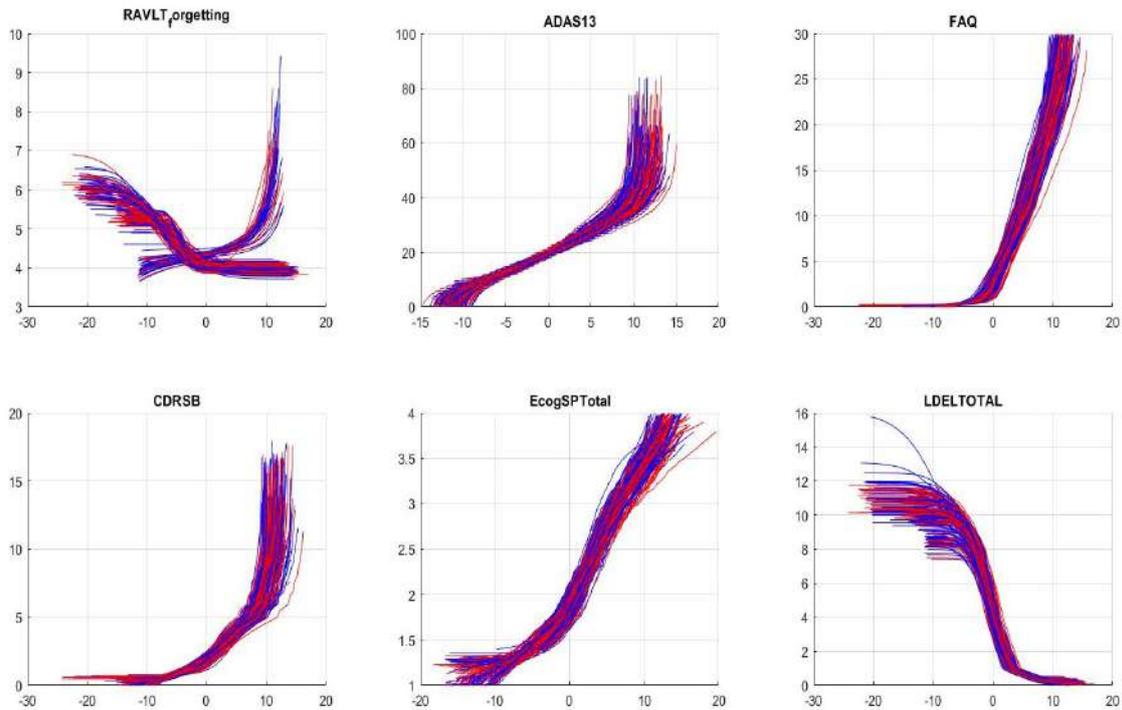


Figura 5.8: Trayectorias a largo plazo del vector de características seleccionado para discriminar entre sujetos estables y progresivos con MCI según su sexo. En rojo mujeres y en azul hombres.

Las trayectorias de cada marcador muestran que ambos sexos siguen un comportamiento bastante parecido en lo que respecta a declive cognitivo, sin embargo los hombres muestran una menor dispersión generalizada. Por otra parte, las mujeres presentan un declive temprano y durante más tiempo. El marcador correspondiente a LDELTotal muestra diferencia mas clara entre genero al inicio del declive.

¹técnica estadística para estimar cantidades sobre una población mediante el promedio de estimaciones de múltiples muestras de datos pequeños. [11]

5.3. Análisis masivo

En esta sección se obtienen las regiones de interés (ROI, *Regions Of Interest*) de la corteza cerebral que presentan atrofia e inflamación de los sujetos diagnosticados con sMCI, pMCI y AD tanto al inicio del estudio como de manera longitudinal.

Sobre la plantilla de un cerebro basada en una combinación de 40 resonancias magnéticas [18] reales *fsaverage*, se superpone el mapa FDR (procesamiento de los q-valores) para visualizar la actividad cerebral estimada de cada sujeto y hacer una comparación estadística a nivel de grupo. El proceso completo se describe en la sección 4.9.

Sobre el atlas cerebral *h.aparc.a2009s.annot* perteneciente al del directorio *fsaverage/label* de FreeSurfer, se carga el mapa de q-valores que corresponde a la población general con criterio clínico de síntomas. En el anterior estudio de Illana Gisbert [30] se contaba con 2616 visitas, al incluir aquellos sujetos con diagnóstico AD la cifra de visitas se elevó a 2977.

En amarillo-rojo se reflejan las áreas con atrofia y en azul las inflamadas, los valores de umbral definido para los p-valores están entre 2 y 4. A continuación se presentan varias vistas de los hemisferios por separado; así como la comparativa con la población MCI del estudio anterior.

La figura 5.9 muestra al hemisferio izquierdo al inicio del estudio, mientras que la figura 5.10 lo hace longitudinalmente.

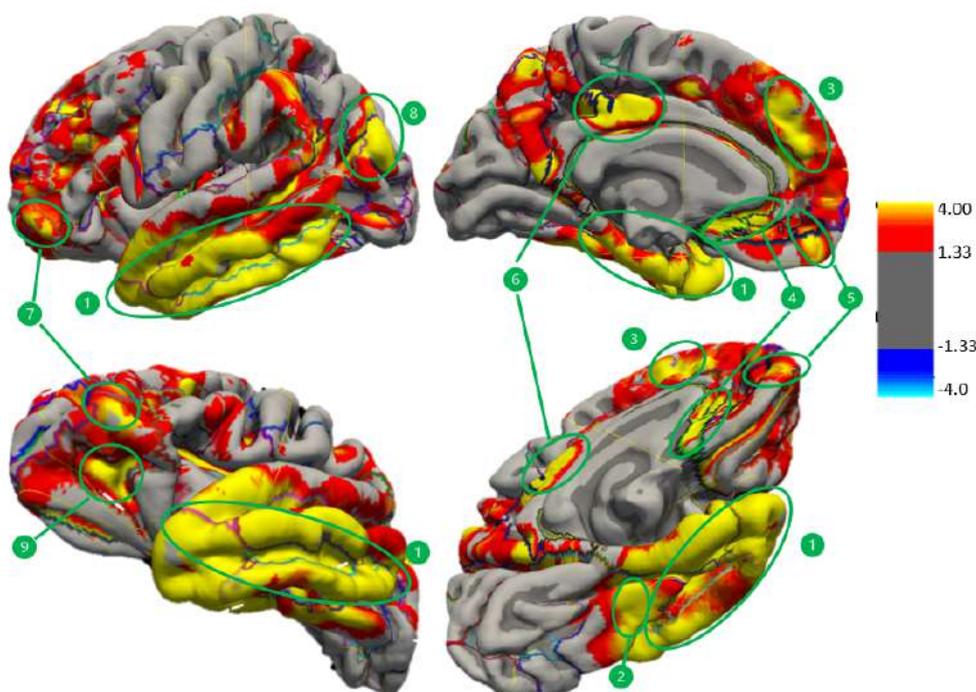


Figura 5.9: Reconstrucción del hemisferio izquierdo al inicio del estudio, varias vistas donde se aprecia regiones con p-valores elevados. Fuente: propia

Las regiones donde se evidencia mayor atrofia en la figura 5.9 se detallan a continuación:

1. G_temp_sup-Lateral_aspect, Pole_temporal, G_temporal_middle, G_temporal_inferior, Parahippocampal_part.
2. G_occipit-temp_lat-Or_fudiform
3. G_frontal_superior, S_cingulate-Main_part_and_Intracingulate
4. G_subcallosal, G_Cingulate_Main_part.
5. G_rectus.
6. G_cingulate-Main_part.
7. G_orbital.
8. G_occipital_middle.
9. S_orbital-H_shapped.

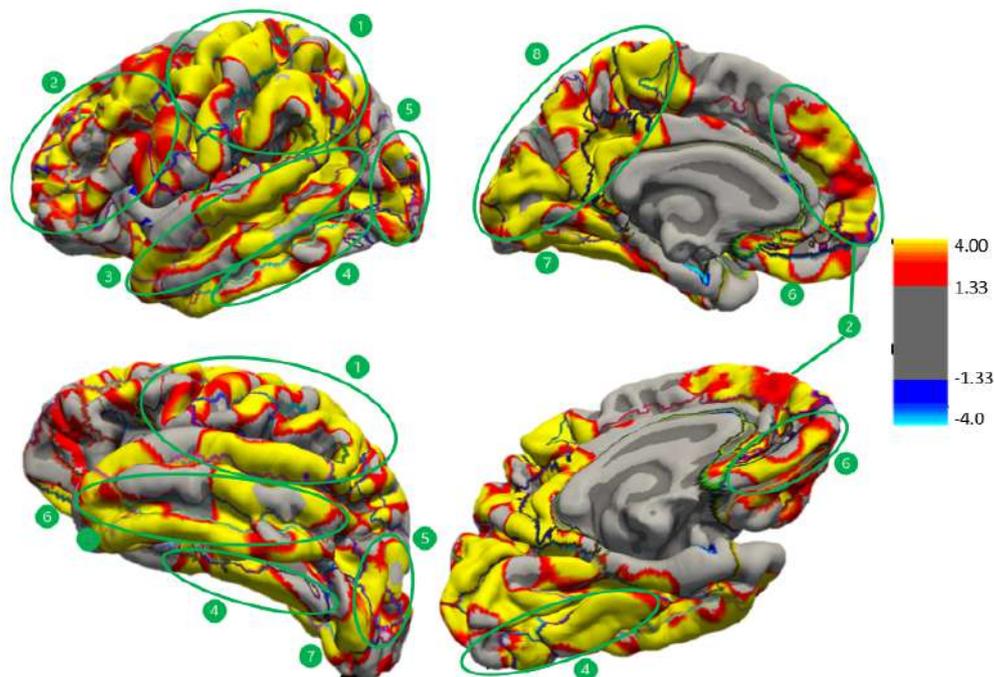


Figura 5.10: Reconstrucción del hemisferio izquierdo de forma longitudinal, varias vistas donde se aprecia regiones con q-valores elevados. Fuente: propia

Las regiones donde se evidencia mayor atrofia en la figura 5.10 se detallan a continuación:

1. G_pariet_inf_Supramar, G_postcentral, G_precentral, G_and_S_subcentral, G_front_middle, G_parietal_sup, G_pariet_inf-Angular.
2. G_front_sup, G_front_middle, S_front_inf, G_front_sup, S_orbital_lateral, G_front_inf-Triangul.
3. G_temp_sup-Lateral, S_temporal_sup, G_temporal_middle, S_temp_sup-Lateral, G_temporal_middle, Pole_temporal.
4. G_temporal_inf.
5. G_occipital_middle.
6. G_rectus.

7. G_oc-temp_med-Lingual.
8. G_and_S_Paracentral, G_precuneus, S_cingul_Marginalis, G_cingul-Post-dorsal, G_parietal_superior, G_cingul-Post-ventral, pole_occipital.

La figura 5.11 muestra al hemisferio derecho al inicio del estudio, mientras que la figura 5.12 lo hace longitudinalmente.

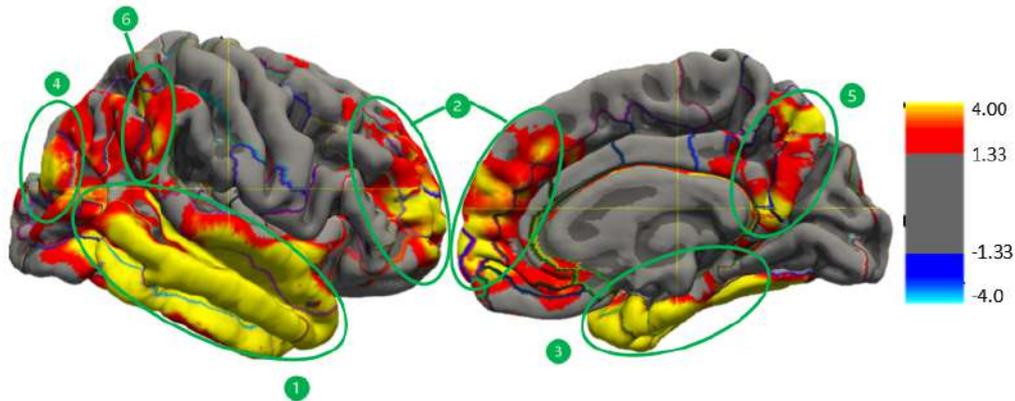


Figura 5.11: Reconstrucción hemisferio derecho al inicio del estudio, varias vistas donde se aprecia regiones con q-valores elevados. Fuente:propia

Las regiones donde se evidencia mayor atrofia en la figura 5.11 se detallan a continuación:

1. G_temporal_middle, G_temporal_inf, G_temporal_lat, Pole_temporal.
2. G_front_middle, G_front_sup, G_orbital.
3. Pole_temporal, G_oc-temp_med-Parahip, G_oc-temp_lat-fusifor.
4. G_occipital_middle.
5. G_precuneus, G_cingul-Post-dorsal.
6. G_parietal_inf_Supramar, S_intrapariet_and_P_trans.

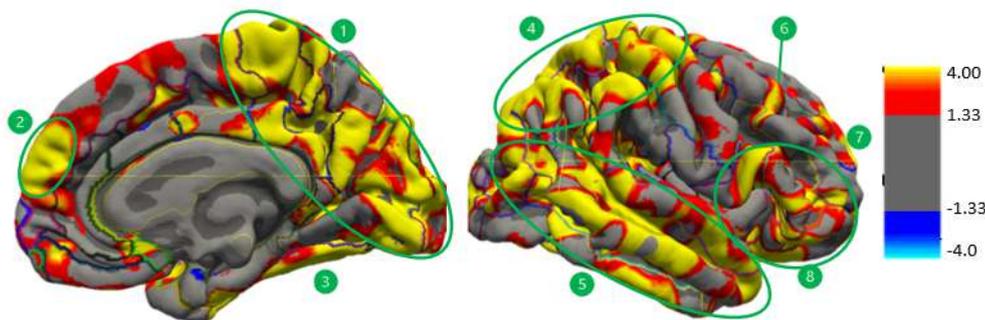


Figura 5.12: Reconstrucción del hemisferio derecho de forma longitudinal, varias vistas donde se aprecia regiones con q-valores elevados. Fuente: propia

Las regiones donde se evidencia mayor atrofia en la figura 5.12 se detallan a continuación:

1. G_and_S_Paracentral, G_cingul-Post-dorsal, S_cingul_Marginalis, G_precuneus, G_oc-temp_med-Lingual.

2. G_front_sup, G_rectus.
3. G_oc-temp_lat-fusifor.
4. G_pariet_inf-Angular, G_pariet_superior, G_pariet_superior, G_postcentral, G_temp_middle.
5. Pole_temporal, S_temporal_sup, G_temporal_middle, G_temporal_inf, G_occipital_middle.
6. G_frontal_middle.
7. G_frontal_sup.
8. G_orbital, G_frontinf_orbital.

Las figuras 5.13 y 5.14 muestra la comparación ente los resultados del estudio previo versus los propios del hemisferio izquierdo y derecho, respectivamente; se puede apreciar como hay un notable aumento de atrofia al inicio del estudio pero al presentarse los datos longitudinalmente las regiones son ligeramente más extensas pero menos amplias. Esto puede deberse a que la información de los sujetos MCI se recaba durante varios años, mientras que la de los sujetos AD se lo hace cuando más 2 años después de recibir dicho diagnóstico.

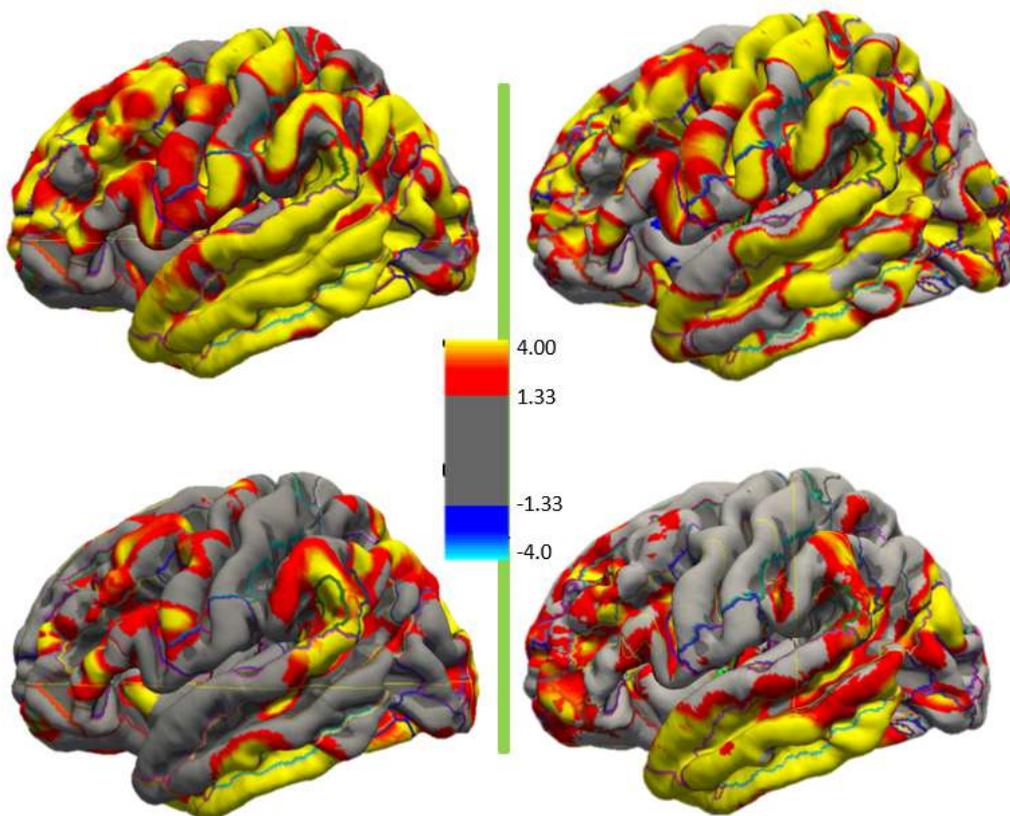


Figura 5.13: Comparación entre la reconstrucción con sujetos MCI (izquierda) y AD (derecha), de forma longitudinal (arriba) y al inicio del estudio (abajo) hemisferio izquierdo. Fuente propia

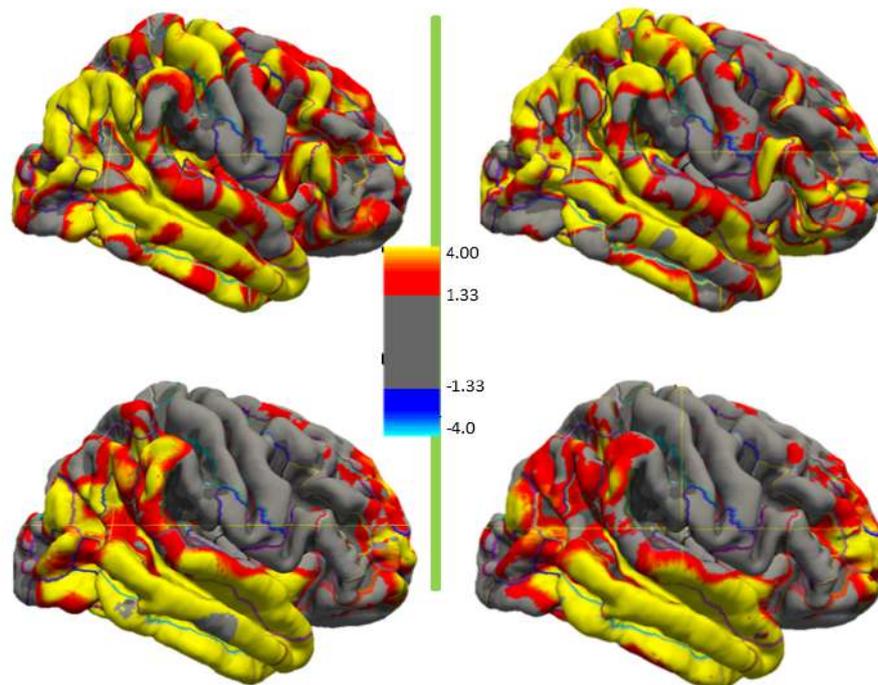


Figura 5.14: Comparación entre la reconstrucción con sujetos MCI (izquierda) y AD (derecha), de forma longitudinal (arriba) y al inicio del estudio (abajo) hemisferio derecho. Fuente propia

5.4. Criterio Amiloide versus Clínico

5.4.1. Amiloide positivo

El algoritmo desarrollado se encarga de filtra la tabla de datos de ADNIMERGE para trabajar con aquellos pacientes que tengan medidas de **biomarcadores en CSF y PET amiloide**, además para un mejor tratamiento de los datos, los valores de la proteína ABeta que sean mayores a 1700pg/ml no serán tomados en consideración. Como resultado se obtiene una población conformada por 670 sujetos agrupados: **111 sCU, 34 pCU, 262 sMCI, 142 pMCI y 121 AD.**

Se trabajan las medidas mínimas para AB y máximas para TAU, PTAU y AV45 del grupo de las muestras recolectadas en las diferentes visitas de los sujetos a lo largo de los años, lo que permite observar la concordancia entre el diagnostico inicial y las medidas de los Biomarcadores en el continuo de la enfermedad.

Teniendo en cuenta los limites definidos por [41] para la positividad de amiloine en $A\beta < 880\text{pg/ml}$, $p\text{Tau}/A\beta > 0.028$, o $\text{Tau}/A\beta > 0.33$ se verificará con la medida de PET amiloide ($AV45 > 1.1$) la concordancia para A+. En la tabla 5.7 se detallan los valores estadísticos de concordancia obtenidos entre AV45 y los diferentes Biomarcadores amiloides en CSF:

Marcadores	PPA	NPA	OPA
$A\beta$	83.18 %	78.13 %	81.49 %
$\text{PTAU}/A\beta$	83.86 %	91.96 %	86.56 %
$\text{TAU}/A\beta$	80.49 %	91.96 %	84.33 %

Tabla 5.7: Rendimiento de los puntos de corte de los biomarcadores de CSF frente a la PET de β -amiloide referenciada con AV45 en datos ADNI

La dispersión de los resultados se puede apreciar de mejor manera en la gráfica 5.15 a continuación.

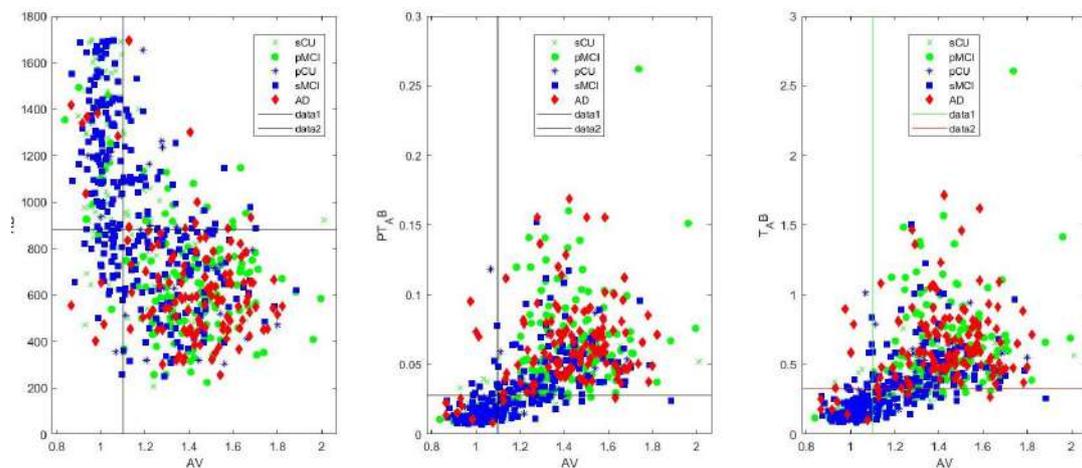


Figura 5.15: Positividad amiloide entre PET y Biomarcadores en Líquido Cefaloraquídeo

Los resultados obtenidos se asemejan a los resultados presentados en otros estu-

dio llevados a cabo sobre poblaciones ADNI, cuya concordancia oscilaba entre 73 % y 87 %. [13]

Los datos son preparados gracias al uso de la herramienta MATLAB, tanto en la parte gráfica como en la estadística, según se detalla en el algoritmo a continuación.

Algoritmo 15	subjectsCFSvsAV_ADNI
<hr/>	
Entrada:	
	Tabla ADNIMERGE_2021_07_05
Salida:	
	Gráficos positividad amiloide
	Porcentajes de Concordancia PET vs CFS
	1: Selección de población de estudio en MRI+NM
	2: Selección de datos 'all'
	3: Eliminar los valores NaN de AV45 y A β
	4: for 1: número de sujetos do
	5: Número sujetos AD, pMCI, sMCI, pCU y sCU
	6: Seleccionar valores mínimos o máximos según cada biomarcador.
	7: end
	8: Diagramar la dispersión de las medidas de CSF vs AV45
	9: Calcular PPA, NPA y OPA para cada marcador con
	10: Mostrar los resultados

Tabla 5.8: Algoritmo empleado para obtener las medidas de concordancia A+

Los script empleados en esta sección se encuentran en Curie en la carpeta: *cmiranda/DEMO/Visit*

5.4.2. Modelo ATN

Los umbrales que se manejan para determinar la positividad T vendrán dados por $pTAU > 27 \text{pg/ml}$ o $TAU > 300 \text{pg/ml}$, mientras que para positividad de Neurodegeneración se emplean las medidas de FDG (< 1.21) y Volumen Hipocampal (< 6723) sugeridas por Yannan y Tan. La relación de estas medidas entre sí marca una concordancia entre la positividad de T y N con los sujetos diagnosticados con AD.

A la población de estudio definida en el apartado anterior será sometida a varios filtros con el fin de conocer la variabilidad de esta de acuerdo a la disposición de medidas de marcadores *TN*.

Población que cuenta con medidas FDG y Volumen Hipocampal (HV): AD= 130, pMCI= 181, sMCI= 366, pCU= 68, y sCU= 205. En las gráficas de dispersión (ver figura 5.16) se muestra los resultados de la relación entre las medidas FDG, TAU y VH.

Población que cuenta con medidas FDG y CSF: AD= 127, pMCI= 163, sMCI= 334, pCU= 49, y sCU= 168. En las gráficas de dispersión (ver figura 5.17) se muestra los resultados de la relación entre las medidas FDG, TAU y VH.

En ambos casos se puede ver que no existe una variación muy grande en las cantidades de las sub-poblaciones obtenidas así como en la medida que se relaciona los biomarcadores seleccionados según los criterios de exclusión aplicados.

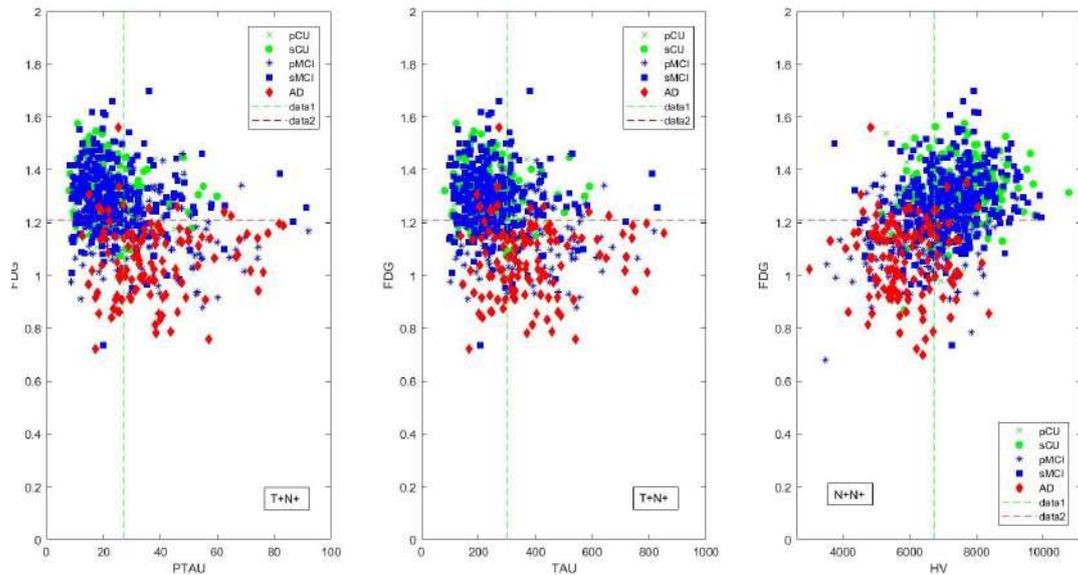


Figura 5.16: Relación entre las medidas FDG, (P)TAU y VH en población con medidas FDG y VH.

De izquierda a derecha se presenta: Positividad pTAU y FDG, positividad TAU y FDG, contraste de positividad en FDG y HV (ambas medidas de Neurodegeneración)

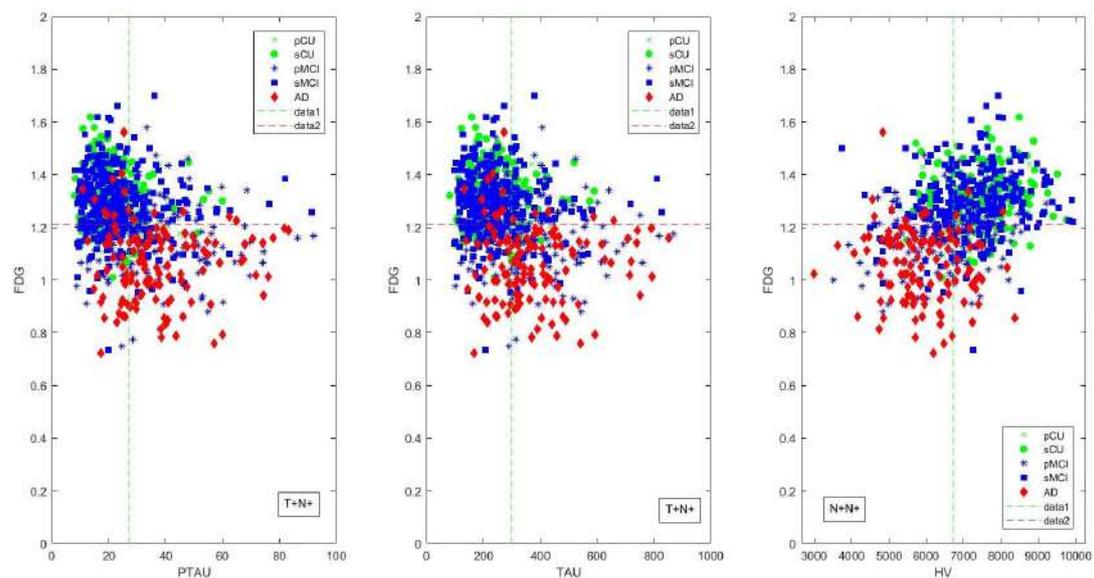


Figura 5.17: Relación entre las medidas FDG, (P)TAU y VH en población con medidas FDG y CFS.

De izquierda a derecha se presenta: Positividad pTAU y FDG, positividad TAU y FDG, contraste de positividad en FDG y HV (ambas medidas de Neurodegeneración)

5.4.3. Modelo AT(N) de los sujetos MCI/Demencia

Tanto en la primera visita del sujeto como a lo largo de estas, se manejan los umbrales de positividad Amiloide definidos por $p\tau_{AU}/A\beta > 0.028$ o $A\beta < 880$, y positividad Tau por $p\tau_{AU} > 27$ dado que este marcador discrimina en mejor medida el desarrollo de AD respecto de otras demencias.

En la tabla 5.9 se aprecian los porcentajes AT en BAseline de los sujetos divididos según su grupo clínico, por cada columna y marcador se han resaltado los valores más altos para poder apreciar mejor a que sub población pertenecen.

Grupo	marcador	A-T-	A-T+	A+T-	A+T+
sMCI	pTau/A β >0.028	64.26 %	3.9 %	10.51 %	21.32 %
	A β <880	52.25 %	10.21 %	22.52 %	15.02 %
pMCI	pTau/A β >0.028	16.67 %	2.98 %	16.07 %	64.29 %
	A β <880	11.90 %	12.50 %	20.83 %	54.76 %
Demencia	pTau/A β >0.028	8.59 %	2.34 %	21.88 %	67.19 %
	A β <880	7.03 %	7.81 %	23.44 %	61.72 %

Tabla 5.9: Porcentaje de positividad AT en los grupos sMCI, pMCI y Demencia en Baseline

En la tabla 5.10 se aprecian los porcentajes AT en forma longitudinal de los sujetos divididos según su grupo clínico, por cada columna y marcador se han resaltado los valores más altos para poder apreciar mejor a que sub población pertenecen.

Grupo	marcador	A-T-	A-T+	A+T-	A+T+
sMCI	pTau/A β >0.028	61.88 %	4.11 %	13.32 %	21.7 %
	A β <880	51.91 %	10.85 %	22.29 %	14.96 %
pMCI	pTau/A β >0.028	15.08 %	2.23 %	18.44 %	64.25 %
	A β <880	11.73 %	12.29 %	21.79 %	54.19 %
Demencia	pTau/A β >0.028	8.59 %	2.34 %	21.88 %	67.19 %
	A β <880	7.03 %	7.81 %	23.44 %	61.72 %

Tabla 5.10: Porcentaje de positividad AT en los grupos sMCI, pMCI y Demencia a lo largo de las visitas

Con ambos enfoques se observa que el porcentaje más alto de sujetos A-T- lo representa la sub población sMCI, mientras que los sujetos A+ independientemente de T tienen mayor representación en el grupo catalogado como Demencia.

En cuanto a los criterios de selección de umbral para Amiloide positivo, si trabajamos con el ratio pTau/A β los porcentajes son mas altos en A-T+ y A+T+ para los tres grupos clínicos que los porcentajes obtenidos al trabajar con A β

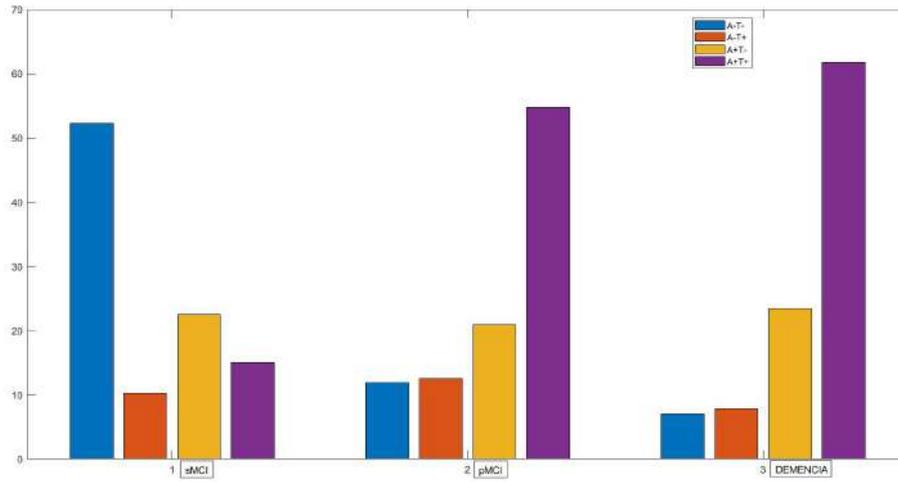


Figura 5.18: Clasificación AT empleando medidas CSF ($A\beta$) al inicio del estudio

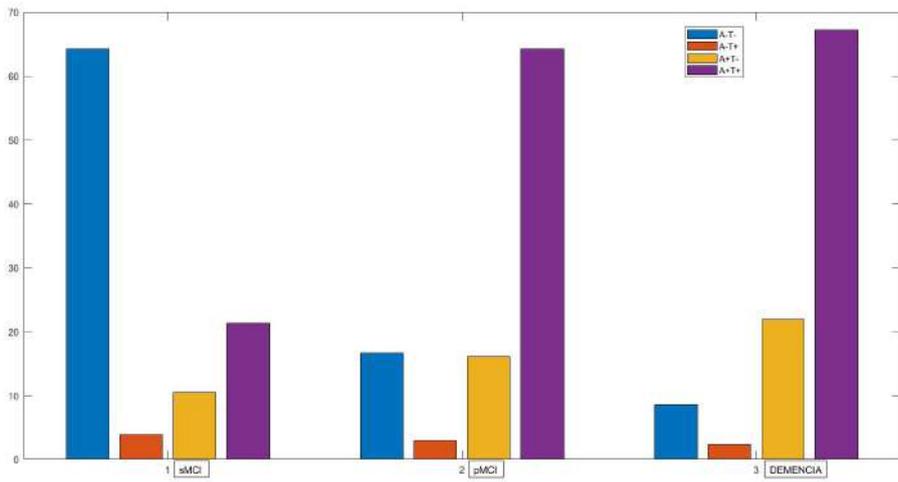


Figura 5.19: Clasificación AT empleando medidas CSF (pTAU/ $A\beta$) al inicio del estudio

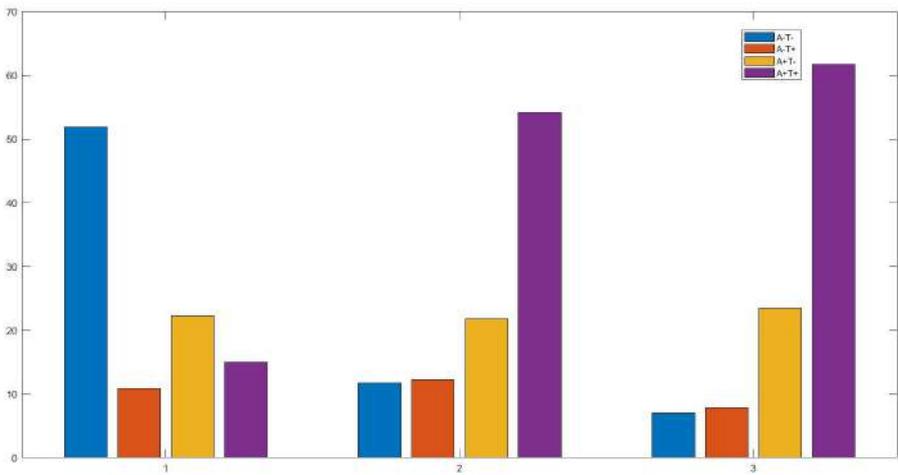


Figura 5.20: Clasificación AT empleando medidas CSF ($A\beta$) a lo largo del estudio

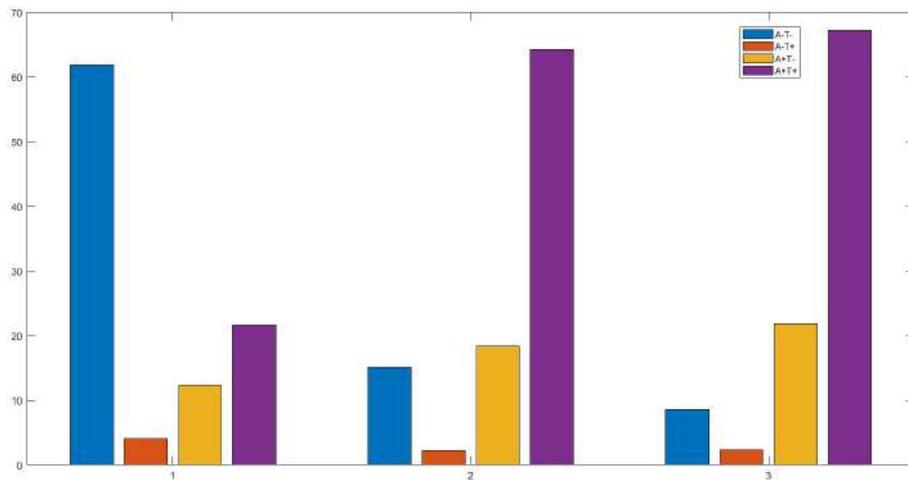


Figura 5.21: Clasificación AT empleando medidas CSF (pTAU/Aβ) a lo largo del estudio

5.4.4. Análisis de tiempo de conversión y censura de MCI hacia Demencia

Grupo	Conversor	MRI + NM			MRI + NM + CSF		
		n	LMCI	APOE4	n	LMCI	APOE4
pMCI	fast	182	82.42 %	69.78 %	134	76.87 %	69.40 %
	slow	48	68.75 %	50 %	34	58.82 %	52.94 %
sMCI	fast	207	32.85 %	44.93 %	176	32.39 %	44.32 %
	slow	196	38.27 %	33.67 %	157	28.66 %	34.39 %

Tabla 5.11: Clasificación de los sujetos sMCI y pMCI en conversores rápidos (menos de 48 meses) en la población general y con medidas de CSF

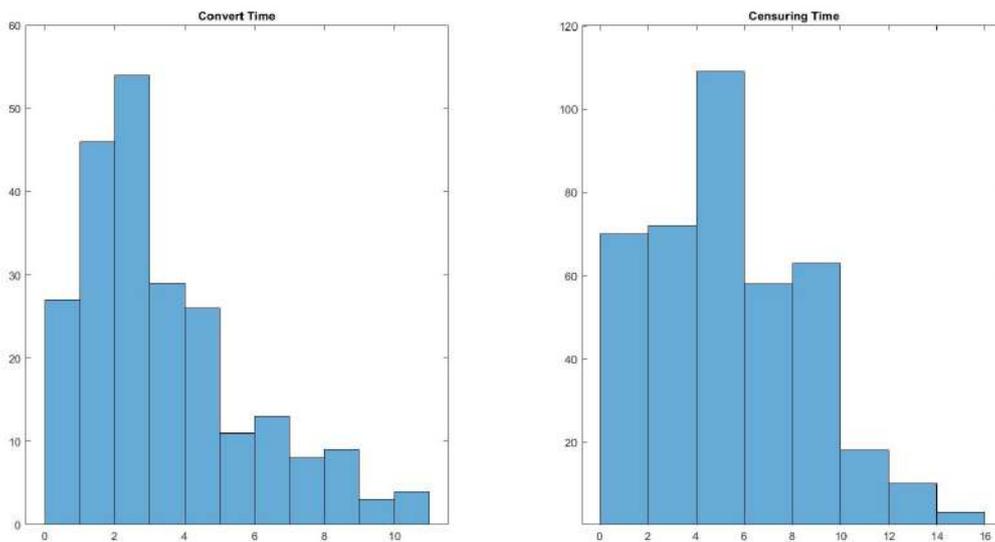


Figura 5.22: Tiempo de conversión y censura en sujetos MCI en la población general

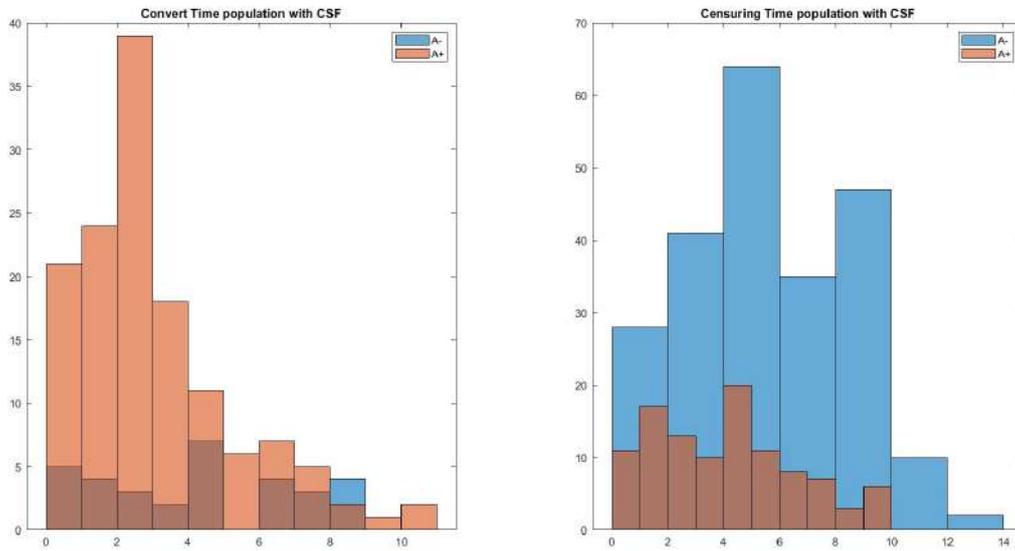


Figura 5.23: Tiempo de conversión y censura en sujetos MCI en la población con medidas CSF

Tiempo en años	MRI + NM		MRI + NM+ CSF			
	Cens.	Conver.	Cens. A+	Cens. A-	Conver. A+	Conver. A-
<4	142	156	51	69	102	14
4	65	26	20	36	7	7
5	44	11	11	28	0	0
6	24	13	8	12	4	4
7	34	8	7	23	3	3
8	39	9	3	40	3	3
9	24	3	4	17	1	1
10	17	3	2	9	0	0
11	1	1	0	1	0	0
12	6	0	0	1	0	0
13	4	0	0	1	0	0
14	2	0	0	0	0	0
15	1	0	0	0	0	0

Tabla 5.12: Sujetos MCI según tiempo de conversión o censura en la población general y con medidas CSF

Capítulo 6

Discusiones y conclusiones

Capítulo final del trabajo donde se engloban las conclusiones de los resultados obtenidos, en contraste con otros estudios y la perspectiva propia.

6.1. Discusiones

6.1.1. Población respecto los tiempos de conversión

De la base de datos proveniente de la cohorte ADNI y procesada durante este estudio, se supo que los sujetos con MCI pertenecientes a la población general con criterio clínico, el 28.75 % (182/633) son conversores antes de los 4 años, de entre ellos, los sujetos pMCI que serán conversores rápidos constituyen el 79,13 % (182/230). Al incluir en el filtro de inclusión medidas en CSF, se muestra un ligero cambio en los porcentajes: el 26.74 % (134/501) de los sujetos MCI y el 79.8 % (134/168) de los pMCI son conversores antes de los 4 años. Ambos criterios de selección muestran un alto riesgo de conversión hacia demencia en la población con deterioro cognitivo y aún mayor si ya han sido catalogados como progresivo.

Al analizar los histogramas obtenidos respecto al tiempo de conversión y censura en los sujetos MCI en la población con medidas CSF, se encuentra una alta presencia de sujetos A+ entre quienes convierten antes de los 4 años. Por otra parte, también existe una presencia de sujetos MCI A+ con tiempos de censura entre los 4 y 10 años, por lo que no se puede asegurar que la positividad Amiloide sea un indicativo por sí solo de factor de riesgo de progresión hacia demencia.

6.1.2. Modelos predictivos

Para la elaboración de los modelos predictivos se emplearon únicamente medidas neuropsicológicas dado que estas son indicadores valiosos de disfunción cognitiva propia de la AD. Al inicio del estudio se observa una mayor frecuencia de aparición de ciertos marcadores pero con una área bajo la curva menor al compararlos con los valores obtenidos en los meses 12 y 24. De forma general los vectores de marcadores obtenidos al mes 24 empleando una combinación de métodos supervisados y no supervisados de aprendizaje automático tienen siempre un mejor rendimiento ya sea que se incorporen o no marcadores de neurodegeneración o patología Amiloide [30]

[1], notándose la robustez que se ofrece al emplear modelos longitudinales.

Estudios anteriores hablan del alto poder predictivo de los test neuropsicológicos [1] [4] [22], y dado que estos son más accesibles y asequibles se ha apostado por continuar explorando entre las combinaciones más idóneas. De entre los vectores con mayor poder predictivo se escogió el formado por las medidas de:

RAVLTforgetting, ADAS13, FAQ, CDRSB, EcogSPTotal, LDELTOTAL

Si bien es cierto que este vector contaba con un coeficiente de relación de Pearson de 0.69, es ligeramente más bajo que el empleado en el estudio de Platero [1], pero se decidió realizar el DPM con este dado que se ha incluido la medida de la Escala de Memoria de Wechsler (WMS), debido a que presenta una alta sensibilidad para evaluar si los pacientes tienen o no una pérdida de memoria y para hacer un diagnóstico de demencia leve, especialmente MCI o AD temprano. [39].

Con el vector planteado se obtiene una clasificación correcta de sujetos pMCI del casi 88 % y de AD del 89 % frente a los 80 % y 86 % que se obtuvo aplicando el vector formado por las medidas: RAVLTImmediate, ADAS13, FAQ, MMSE, CDRSB, EcogSPTotal.

Los 6 marcadores seleccionados muestran como los sujetos A- están mayormente presentes antes de la conversión a demencia, y como a lo largo del tiempo van dejando paso a los A+ y A+T+. De manera general los resultados muestran una mayor dispersión de las trayectorias short versus long en las medidas RAVLTforgetting y LDELTOTAL hacia la izquierda del tiempo cero, sin embargo las demás muestran un comportamiento más uniforme y centralizado.

El vector propuesto incluye ADAS13, FAQ y EcogSPTotal, tres medidas ampliamente documentadas por su capacidad de identificar problemas cognitivos y conductuales propias de la AD de manera precoz. Entre otras medidas usadas para construir fenotipos computacionales capaces de predecir la progresión de la enfermedad. [44] Aunque, la predicción del desarrollo de la enfermedad aún sea limitado en entornos clínicos y epidemiológicos, comprender la probabilidad de ocurrencia y sus criterios de clasificación podría mejorar la selección de marcadores más eficientes para la detección de la demencia podrómica.

6.1.3. Descripción y validación de la historia natural

La comparación que se efectúa en la tabla 5.6 muestra como los valores de corte para cada marcador correspondientes al tiempo de conversión, estimado en el modelo de progresión, se aproximan a los valores de corte en la práctica clínica, además de situarse justo en medio de los valores promedios obtenidos de la tabla ADNIMERGE. Sabiendo que el pronóstico evolutivo del deterioro cognitivo se ha situado entre los 2 y 5 años, [36] [29] [37] [65] al haber obtenido un resultado para el *tiempo cero* de 1.6 años, se puede concluir que es congruente con otros estudios. Esto indica que el empleo de marcadores formados exclusivamente por test neuropsicológicos para describir la historia natural de la progresión de MCI a demencia genera resultados

confiables.

En la trayectoria de los marcadores propuestos se observa como el tiempo de conversión es consistente con la clasificación clínica y los perfiles AT de los sujetos, de hecho se muestra como las trayectorias *short-term* de los sujetos A+T+ tienden a centrarse más respecto de la trayectoria *long-term*. Al revisar la gráfica 5.7, se aprecia claramente el desplazamiento de las trayectorias de color rojo a lo largo del eje del tiempo, es decir que las trayectorias pertenecientes a sujetos A+ empiezan a centralizarse entorno a los -6 años para $A\beta$, -5 años para $pTAU/A\beta$, 0 años para $pTAU$ y 1 año para FDG. Siendo concordantes con el comportamiento descrito de los biomarcadores usados por ADNI [17].

6.1.4. Perfiles AT(N)

Partiendo de cuatro perfiles AT (A-T-, A-T+, A+T- y A+T+) se ha evaluado su clasificación al inicio del estudio y de manera longitudinal, se considera para positividad Amiloide los valores de $A\beta < 880pg/ml$ o $pTAU/A\beta > 0,028$, para positividad TAU $pTAU > 27pg/ml$. Y para presencia de neurodegeneración N+ a $FDG < 1,21$. Al emplear el ratio $pTAU/A\beta > 0,028$ se tiene una mejor clasificación de entre perfiles tanto al inicio del estudio como de forma longitudinal especialmente en la población sMCI.

Al aplicar el modelo de progresión a las medidas CSF y PET consideradas en el presente estudio, se visualiza la tendencia que tienen las medidas y su aparición según la progresión estimada [72], es así que para $A\beta$ la trayectoria *long-term* alcanza el valor de positividad al rededor de 1 año antes del tiempo cero. De manera similar ocurre para $pTAU$ donde se aprecia claramente que las trayectorias rojas y azules (ver figura 5.7) inician antes del tiempo cero y aumentando su presencia longitudinalmente. Por otra parte, la trayectoria *long-term* para $pTAU/A\beta$ y FDG alcanza su valor positivo un poco después del tiempo cero, es así que se podría decir que las evidencias de deterioro Neuropsicológico (N) aparecen luego de las primeras evidencias de presencia de alteración en la patología Amiloide.

6.1.5. Factores de riesgo

El MCI está asociado con una conversión alta, pero variable [49], puesto esta condicionada a la base de datos empleada, factores socio-demográficos de la población muestreada y metodologías empleadas. En el desarrollo del presente estudio se ha observado que la edad y la patología Amiloide son los principales factores de riesgos asociados con el desarrollo de una demencia.

Los factores de riesgo conocidos de la demencia como edad, sexo, años de educación y predisposición genética han sido continuamente abordados en diferentes investigaciones de manera regular. Pero son escasos o inexistentes los estudios epidemiológicos longitudinales que examinen una gama más amplia de factores de riesgo genéticos, biológicos, demográficos y ambientales. [65]. Es por ello, que se buscó encontrar una relación entre el sexo de los sujetos, los años de escolaridad, genotipo e incidencia de acuerdo la trayectoria de los marcadores propuestos en el DPM, pero los resultados obtenidos no evidencian ni un patrón ni una relación causal en la

progresión de la demencia Alzheimer.

De manera general se asocia que las mujeres suelen presentar menor grado de escolaridad que los hombres, aunque esto no es un factor determinante para relacionarlo con la progresión de la demencia. En la tabla 5.1 se aprecia en la población femenina el fiel comportamiento de este indicador como factor de riesgo para tener AD. Sin embargo, en la población conformada por hombres la distribución de años de escolaridad es similar en los tres estados, además, en los últimos años se registra un incremento en la escolaridad entre las mujeres respecto a los hombres por lo que cada vez, el nivel de formación académica dejara de ser un factor de riesgo.

Siguiendo el mismo enfoque por desglose de sexo en la característica APOE4, el porcentaje de mujeres con esta condición genética no sobrepasa al de los hombres, pero si es más presente en la sub-poblaciones sMCI y AD. En la figura 5.8, se pretendía encontrar una discriminación por sexo del sujeto, pero como se puede apreciar ambos sexos mantienen comportamientos longitudinales bastante similares.

Por el contrario si evaluamos la correlación entre aparición de valores anormales de Amiloide y TAU, y la evolución cognitiva hacia la enfermedad, se encuentran indicios de riesgo de progresión a Demencia Alzheimer con años de antelación a los primeros síntomas clínicos. [8] [24]

6.1.6. Desarrollos futuros

Si bien es cierto que los estudios longitudinales en los que se analizan biomarcadores ampliamente conocidos y tratados aún deben mejorar su capacidad de aciertos antes de su uso en la practica clínica, para poder contar con predicciones más acertadas y útiles en el futuro, se debe contar con bases de datos que limiten al mínimo los sesgos. La información disponibles para este tipo de estudio no suelen llevarse a cabo en países de ingresos bajos y medios [49], o incluir información sensible al género o al sexo a pesar de que la prevalencia y la incidencia de demencia son mayores en las mujeres.[24]

Trabajos existentes [24] [65] hacen distinción entre enfermedades cardiovasculares y metabólicas respecto al sexo de los pacientes con MCI pero aún no se evidencia que se empleen datos sensibles al género como: depresión pos parto, embarazos, tratamientos hormonales, síndrome pre menstrual, consumo de antidepresivos, entre otros factores que pudieran estar ligados a la degradación y agregación defectuosa de proteínas, formación de radicales libres, alteración de funciones circulatorias y bioenergéticas, entre otras alteraciones que hacen que el declive cognitivo se convierta en enfermedad. Al ampliar la gama de información recabada se podría construir un modelo hipotético de riesgo más global que pudiera brindar mejores predicciones de la evolución de la enfermedad, tal como se sigue en el escenario planteado en la figura 6.1 .

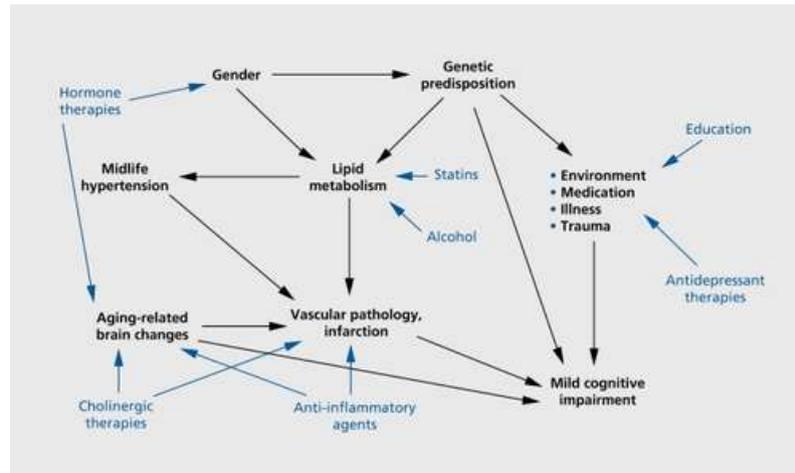


Figura 6.1: Modelo etiológico hipotético de deterioro cognitivo leve en negro y posibles puntos de tratamiento o intervención en el estilo de vida en azul. Fuente: Fages et al [24]

6.2. Conclusión

El vector propuesto brinda un modelo de progresión de la enfermedad bueno, compatible con los tiempos de conversión y valores de corte obtenidos en otros trabajos y calculados del conjunto de datos de estudio. Se ha ratificado el poder de predicción de las medidas ADAS13, FAQ, CDRSB y EcogSPTotal; así como el buen comportamiento de la nueva medida incluida, LDELTOTAL.

La presencia de medidas anormales en Amiloide y TAU, se dan antes de la aparición de la demencia y de la clasificación clínica, mientras que la de Neurodegeneración lo hace después, esto podría denotar la importancia de volver rutinarios la toma de biomarcadores en CSF o imágenes en personas a partir de los 65 años de edad como medida preventiva.

Aunque no se ha evidenciado una discriminación por sexo respecto a la evolución de los marcadores con mayor poder predictivo, el tratamiento de variables sensibles al genero puede ser una arista de estudio relacionadas a otros factores asociados a la degradación cognitiva.

Apéndice A

Estadística

A.1. Conceptos generales

A continuación se presenta un resumen de algunos conceptos estadísticos revisados o requeridos durante el desarrollo del presente trabajo.

■ Variables

De acuerdo a la función que tienen en el estudio, las variables se pueden clasificar en: de exposición o independiente y variable de respuesta o dependiente. Las variables independientes representan el resultado cuya variación es el motivo del estudio. Las dependientes son el valor observado y dependen de los valores de las anteriores.

. Las variables explicativas a su vez se clasifican en efectos “fijos” y “aleatorios”. Las primeras son aquellas en las que todos los niveles de interés están realmente incluidos en el estudio mientras que las segundas (también conocidos como variables de agrupación), incluyen solo una muestra de todos los niveles posibles.

Los coeficientes estimados de cada variable explicativa, por un modelo de regresión son medidas de asociación entre la variable explicativa y la de respuesta. Los modelos de riesgos proporcionales de Cox estiman las funciones de riesgo y supervivencia para una muestra aleatoria y comparar dos o más estimaciones (hazard ratio). Un hazard ratio de 1 implica que no existe asociación, un valor mayor a 1 que aumento de riesgo y un valor menor a 1 (entre 1 y 0) que disminuye el riesgo [31].

■ Medidas de variabilidad

Una medida de dispersión o variabilidad determinan el grado de acercamiento o distanciamiento de los valores de una distribución frente al promedio, indicando por medio de un número si los valores de una variable están muy alejadas de la media [76]. La variabilidad de una muestra desempeña un papel importante en el análisis de datos. La medida muestral de dispersión que se utiliza más a menudo es la desviación estándar de la muestra σ [74].

■ Medidas de asociación

Son una medida de dependencia entre dos variables es decir sí existe o no relación entre ellas, la asociación no implica causalidad pero sí una de la direccionalidad de la asociación [31] .

Algunas de las más frecuentes son el riesgo relativo y el odds ratio. Variaciones del riesgo relativo son la razón de prevalencias, razón de incidencia acumuladas, razón de densidad de incidencias, *hazard ratio* y tiempos relativos [31] .Se interpretan el no efecto con el 1, valores positivos por debajo del 1 es asociación negativa mientras que por encima es positiva.

Otras medidas de asociación son el coeficiente correlación r de Pearson o Spearman. Ambos miden la asociación lineal entre dos variables continuas, Pearson en sólo es aplicable cuando la relación entre ambas variables es razonablemente lineal y la distribución de los residuos se considera normal, mientras que Spearman se aplica utilizando rangos. El coeficiente de correlación de r es un número variable entre -1 y +1, siendo el 0 el no efecto.

Los modelos de regresión lineal estiman coeficientes, los modelos de regresión logística estiman odds ratios, los modelos de Poisson estiman razones de incidencias y los modelos de *riesgos proporcionales de Cox estiman hazard ratios* [31] .

■ Hipótesis

La hipótesis es una suposición que se afirma sobre una población y se desea contrastar con la realidad. La hipótesis alterna $H1$ es lo que se quiere demostrar, mientras que la hipótesis nula $H0$ representa el NO efecto.

■ Test de hipótesis

Conjunto de métodos estadísticos que permiten utilizar la información obtenida en una muestra para hacer inferencia sobre lo que ocurre en la población objetivo. Permiten estimar la probabilidad de haber observado las diferencias encontradas en un estudio, si la muestra proviene de una población objetivo donde la hipótesis nula es verdadera. Todos los test de hipótesis tienen los mismos componentes: hipótesis nula, supuestos, cálculo del estadístico y distribución de probabilidades. [31]

■ p valor

El p valor es el resultado del test de hipótesis, permite decidir sobre la hipótesis nula en la población objetivo, a través de lo observado en la muestra. Valores de 0,001 se interpretan estadística-mente como altamente significativo; 0,001 quiere decir que si la hipótesis nula fuera cierta en la población objetivo, solo 1 de cada 1.000 veces que repitiera el estudio con una muestra de ese mismo tamaño. [31]

■ Esperanza condicional y marginal

En teoría de la probabilidad, una esperanza condicional de una variable aleatoria (también conocido como valor esperado condicional o media condicional) es el valor esperado de dicha variable respecto a una distribución de probabilidad condicional [77].

A.2. Estadísticas de Acuerdos

Cuando se tiene dos pruebas de diagnóstico binarias para comparar, puede usar un estudio de concordancia para calcular estas estadísticas y determinar qué tan eficientes pueden ser las pruebas de diagnóstico, qué tan confiables son y cómo verificar qué tan de acuerdo están dos estudios frente a un fenómeno.

Comparative method	Test method		Total
	+	-	
+	a	b	(a+b)
-	c	d	(c+d)

$$\text{Positive agreement} = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{Negative agreement} = \frac{d}{c+d}$$

Figura A.1: Matriz de decisiones

A.2.1. Definición de Términos

- **Positive Agreement, PA**= El acuerdo positivo es la proporción de resultados del método comparativo/de referencia en los que el resultado de la prueba es positivo
- **Positive Percent Agreement, PPA**= Es el Porcentaje de acuerdo positivo conocido como “Sensibilidad”
- **Negative Agreement, NA**= El acuerdo negativo es la proporción de resultados del método comparativo/de referencia en los que el resultado de prueba es negativo
- **Negative Percent Agreement, NPA** = Es el Porcentaje de acuerdo negativo también llamado “Especificidad”
- **Overall Percent Agreement, OPA** = Porcentaje de acuerdo general
- **Positive Predictive Value, PPV**= EL Valor predictivo positivo es la proporción de individuos con una prueba positiva que presentan la enfermedad
- **Negative Predictive Value, NPV**= El Valor predictivo negativo es la proporción de sujetos con una prueba negativa que no presentan la enfermedad.

A.2.2. Fórmulas para el cálculo de parámetros de una prueba diagnóstica

La sensibilidad y la especificidad representan la validez de una prueba diagnóstica, el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo representan la seguridad de una prueba diagnóstica. Pudiendo calificarse como excelente valores mayores al 95 %, buena entre 80 % y 94 %, regular entre 50 % y 79 %, mala para valores menores de 50 % [73]

$Sensibilidad = a / (a + c)$ que es lo mismo que	$Sensibilidad = VP / (VP + FN)$
$Especificidad = d / (b + d)$ que es igual que	$Especificidad = VN / (FP + VN)$
$Valor\ predictivo\ positivo = a / (a + b)$	o $Valor\ predictivo\ positivo = VP / (VP + FP)$
$Valor\ predictivo\ negativo = d / (c + d)$	o $Valor\ predictivo\ negativo = FN / (FN + VN)$
$\% \text{ de falsos negativos} = 100 - sensibilidad$	
$\% \text{ de falsos positivos} = 100 - especificidad$	
$Exactitud = (a + d) / n$	o $Exactitud = (VP + VN) / n$

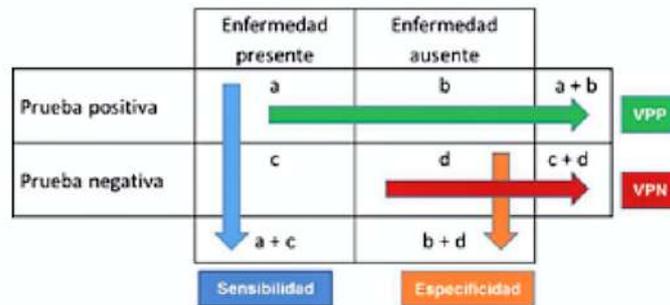


Figura A.2: Representación esquemática direccional de las fórmulas para calcular la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo, nótese que cada flecha comienza con la letra dividendo y termina con el divisor. Fuente: <https://docs.bvsalud.org/>

A.3. Modelos de regresión

El análisis de regresión utiliza un conjunto de métodos estadísticos que se utilizan para explicar el comportamiento de una variable de respuesta condicional a una o más variables explicativas. Un modelo de regresión es una ecuación matemática que intenta explicar una variable de respuesta en base a una o más variables explicativas. [31]

Los modelos de regresión se clasifican por la variable de respuesta:

- Variable de respuesta es continua (o razonablemente continua), se utiliza un modelo de regresión lineal.
- Variables dicotómicas, se utiliza el modelo de regresión logística.
- Datos censurados se utiliza el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.
- Cuentas o tasas se utiliza el modelo de regresión de Poisson.

A.3.1. Modelos de regresión lineal

En este tipo de modelo el término independiente representa la ordenada al origen o el valor promedio que tomaría la variable de respuesta cuando todas las variables explicativas en el modelo son iguales a cero. El coeficiente de una variable explicativa representa cuánto cambia el promedio de la variable de respuesta, con el aumento de

una unidad en la variable explicativa. [31] En un estudio longitudinal, las variables de resultado se miden repetidamente en la misma cohorte de individuos en múltiples momentos [10].

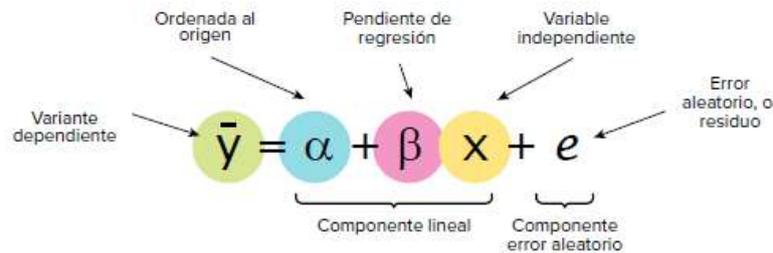


Figura A.3: Modelo de regresión lineal. Fuente:[31]

A.3.2. Modelos de regresión de Cox

En el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, la variable de respuesta es dicotómica con censura, compuesta por el evento de interés y una variable continua que representa el tiempo. [31]

$$h(t) = h(t) * e^{\beta x}$$

Figura A.4: Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Fuente: [31]

Usando el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic) del modelo, se puede conocer quien tuvo el evento de interés (variable de respuesta = 1) y quien no lo tuvo (variable de respuesta = 0). Es posible entonces estimar el área bajo la curva ROC del modelo como medida aproximada de la capacidad de discriminación o precisión diagnóstica. De esta manera es posible comparar dos modelos alternativos comparando las áreas bajo las curvas ROC y sus intervalos de confianza. [31]

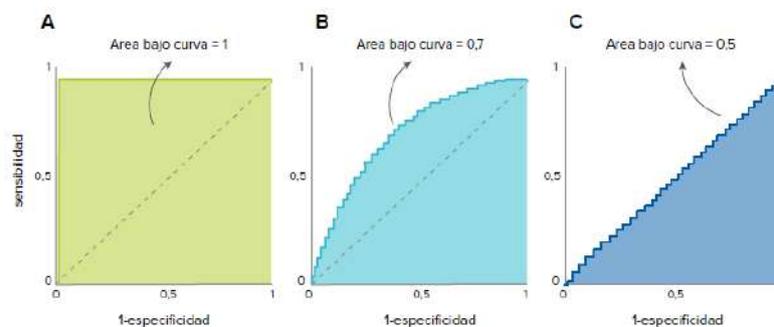


Figura A.5: 3 áreas bajo la curva ROC. A) es igual a 1, modelo que predice perfectamente la ocurrencia de un evento. B) representa una situación más real, donde la predicción del modelo está en algún lado entre 1 y 0,5. C) igual a 0,5 (modelo que no es mejor que tirara una moneda para predecir la ocurrencia del evento). Fuente:[31]

Apéndice B

Medidas neuropsicológicas por dominio

Domain	Abbreviation	Test	
Global	ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale	
	Cognitive composite	Calculated Z-score from cognitive domains (i.e. episodic, semantic, working, and visuospatial memory)	
	Global	Composite Global Cognition Score	
	MDRS	Mattis Dementia Rating Scale	
	MMSE	Mini Mental State Examination	
	Non-Memory	Composite Non-Memory Score	
	WMS Mental Control	Wechsler Memory Scale - Mental Control	
	STMS	Short Test of Mental Status	
	Memory	AVLT Delayed Recall	Auditory Verbal Learning Test - Delayed Recall
		AVLT Recall	Auditory Verbal Learning Test - Recall
AVLT Recognition		Auditory Verbal Learning Test - Recognition	
BVRT Delayed		Benton Visual Retention Test - Delayed	
CVLT-II Delayed Recall		California Verbal Learning Test, second edition - Delayed Recall	
CVLT-II Immediate Recall		California Verbal Learning Test, second edition - Immediate Recall	
CVLT-II Learning		California Verbal Learning Test, second edition - Sum of Learning Trials	
CVLT-II Recognition		California Verbal Learning Test, second edition - Recognition	
Detail Accuracy		Detail Accuracy (per trial)	
Episodic Memory		Composite Episodic Memory Score	
FCSRT		Free and Cued Selective Reminding Test	
FCsrt		Free and Cued Selective Reminding Test—Cued Recall subtest	
FCSRT-L		Free and Cued Selective Reminding Test - Learning	
FCSRT-R		Free and Cued Selective Reminding Test - Recall	
FCSRT-TL		Free and Cued Selective Reminding Test - Total Learning	
FCSRT-TR		Free and Cued Selective Reminding Test - Total Recall	
F-Name letter		Rentz Face-Name Task	
FRsrt		Free and Cued Selective Reminding Test—Free Recall subtest	
Gist correct rejection rate		Gist Memory Task - correct rejection rate	
Gist hit rate		Gist Memory Task - items remembered	
Gist sensitivity d'		Gist Memory Task - sensitivity d'	
ISLT		International Shopping List Task	
M@T		Memory Alteration Test	
Mem Factor Score		Memory Factor Score	
Memory		Composite Memory Score	
One Card Learning Task		Cogstate One Card Learning task	
Rey-3' Recall		Rey-Osterrieth Complex Fig. 3-Minute Recall	
Rey-30' Recall		Rey-Osterrieth Complex Fig. 30-Minute Recall	
RCFT Immediate		Rey-Osterrieth Complex Figure - Immediate Recall	
RCFT Delayed		Rey-Osterrieth Complex Figure - Delayed Recall	
SRT (6-Trial Selective Reminding Test): total recall		6-Trial Selective Reminding Test	
SRT: long delayed recall		Selective Reminding Test: Long Delayed Recall	
SRT: short delayed recall		Selective Reminding Test: Short Delayed Recall	
Verbal Memory		Verbal Episodic Memory (included CVLT-II long delay free recall and CVLT-II d' recognition scores, and Logical Memory delayed recall)	
Visual Memory		Visual Episodic Memory (included Rey Complex Figure Test 30-min delayed recall, Cogstate One Card Learning task, and Cogstate One Back task)	
WMS Associate Learning		Wechsler Memory Scale - Associate Learning	
WMS Delayed Recall		Wechsler Memory Scale - Delayed Recall Index Score	

Figura B.1: Medidas neuropsicológicas por dominio

Domain	Abbreviation	Test
	WMS-R Logical Memory Delayed	Wechsler Memory Scale, Revised - Logical Memory Delayed
	WMS-R Logical Memory Immediate	Wechsler Memory Scale, Revised - Logical Memory Immediate
	WMS-R Mem	Wechsler Memory Scale, Revised - Logical Memory Story A
	WMS-R Paired Associates Immediate Recall	Wechsler Memory Scale, Revised - Paired Associates Immediate Recall
	WMS VR Delayed Recall	Wechsler Memory Scale - Visual Reproduction Delayed Recall
	WMS VR Immediate Recall	Wechsler Memory Scale - Visual Reproduction Immediate Recall
	Word List Delayed Recall score	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Word List Learning - Delayed Recall Score
Language	BNT	Boston Naming Test
	CAT	Category Generation - Animals, Vegetables, and Fruits
	CF	Categorical Fluency
	FAS	Controlled Oral Word Fluency to the letters F-A-S
	Language	Composite Language Score
	LF	Letter Fluency
	Phonemic Fluency	Verbal Fluency - Phonemic
	Semantic Fluency	Verbal Fluency - Semantic
	SM	Composite Semantic Memory Score
	Verbal Fluency - Animals	Category Generation - Animals
	Verbal Fluency - Vegetables	Category Generation - Vegetables
	Vocabulary	Composite Vocabulary Score
	WAIS Information	Wechsler Adult Intelligence Scale
Visuospatial	BPSO	Behavioral Pattern Separation-Object Task
	GMLT composite	Groton Maze Learning Task - Composite score
	GMLT moves/s (MPS)	Groton Maze Learning Task - Moves Per Second
	GMLT Total Errors (TER)	Groton Maze Learning Task - Total Number of Errors
	Perceptual comparison, ms	Perceptual Comparison Task (milliseconds)
	PDT	Perceptual Digital Test
	RCFT Copy	Rey-Osterrieth Complex Figure - Copy
	Rey	Modified Rey Osterrieth Figure Recalls
	VFDT	Visual Form Discrimination Test
	Visuospatial	Composite Visuospatial Score
	VOSP Numbers	Visual Object and Space Perception Battery_ Number Location Task
	WAIS Block	Wechsler Adult Intelligence Scale - Modified Block Design Subtest
	WAIS-R Block	Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised - Modified Block Design Subtest
Processing Speed	DSST	Digit Symbol Substitution Test
	Motor speed, tap/s, left hand	Basic motor speed
	Sensorimotor speed, ms	Sensorimotor speed mean (milliseconds)
	Speed	Composite Processing Speed/Attention Score
	WAIS-III Digital Symbol	Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition - Digital Symbol
	WAIS-III Symbol Search	Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition - Symbol Search
	WMS-R Digit Symbol Coding	Wechsler Memory Scale, Revised - Digit Symbol Coding
Premorbid	AMNART	American National Adult Reading Test
	WTAR IQ	Premorbid Intelligence Quotient - Wechsler Test of Adult Reading
	VIQ	Verbal Intelligence Quotient
Attention/WM/EF	Attention	Composite Attention Score
	CAT	Category Generation (60 s to 3 categories, animals, vegetables, and fruit)
	Clock Drawing	Spontaneous Clock Drawing
	Conceptual comparison, ms	Conceptual Comparison Task (milliseconds)

Figura B.2: Medidas neuropsicológicas por dominio (continuación I)

Domain	Abbreviation	Test
	Digit Span	Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition - Digit Span
	DSB	Digit Span Backward
	DSF	Digit Span Forward
	Executive Function	Composite Executive Function Score
	Hayling incongruent-congruent conditions, ms	Hayling Test - incongruent-congruent conditions (milliseconds)
	Letter Sternberg Task RT	Letter Sternberg Task Response Time
	Letter Sternberg Task Accuracy	Letter Sternberg Task Proportion Correct
	Letter Sternberg Task d'	Letter Sternberg Task d' scores
	LNS	Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition - Letter-Number Sequencing
	LS	Listening Span Task
	Matrix Reasoning	Wechsler Adult Intelligence Scale, third edition - Matrix Reasoning
	N-back	N-back Task Score
	One Back Task	Cogstate One Back Task
	RPM	Raven's Progressive Matrices (range 0-36)
	Stroop Test incongruent-neutral conditions, ms	Stroop Color-Word Interference - incongruent-neutral conditions (milliseconds)
	Stroop Test no. of intrusions	Stroop Color-Word Interference - number of intrusions
	Stroop Test response time differences	Stroop Color-Word Interference - response time differences
	TMT A	Trail Making Test A
	TMT B	Trail Making Test B
	WMS-R DSB	Wechsler Memory Scale, Revised - Digit Span Backward
	WMS-R DSF	Wechsler Memory Scale, Revised - Digit Span Forward
	Working Memory	Composite Working Memory Score

Figura B.3: Medidas neuropsicológicas por dominio (continuación II)

Apéndice C

Aplicación del Control de calidad

Como se describe en el capítulo anterior en la sección 4.7 (página 82) se ejecutan los 5 script para evaluar la valides de los resultados obtenidos.

C.1. Visualización de los coeficientes

Una vez generados los coeficientes de correlación y de Sørensen-Dice se ejecuta el script *QC_corr_dice_scans.m*, el cual lee los coeficientes obtenidos en *QC_FS_ADNI.m* y de los Tresults procedente de aseg y aparc tanto de la población con demencia (44 sujetos en 128 visitas) como del conjunto global que cuenta con al menos una imagen T1 procesada (799 sujetos en 3116 visitas).

En la Figura C.1 se muestra las gráficas de dispersión entre 799 sujetos y en la C.2 unicamente la población de 44 sujetos con demencia. Se busca que las medidas tiendan a 1, puesto si estas se alejan mucho de la unidad el análisis se cataloga como fallido.

En la población total, cuatro sujetos pMCI¹ y uno sMCI², todos con imágenes obtenidas mediante tecnología 3 Teslas, tienen coeficientes de correlación ubicados ente 0.55 y 0.7. En la población de sujetos AD todos se encuentra por encima de los 0.75 en la comparativa de los valores de volumen hipocampal y por encima de los 0.65 en la comparativa de los valores del volumen cortical.

En las Figuras C.3 y C.4 se muestra la correlación entre los volúmenes obtenidos con el procesamiento en FreeSurfer y los calculados en el algoritmo de control de calidad a partir de la suma de los vóxeles pertenecientes a la máscara de la región de interés a lo largo de las 3116 y 128 visitas respectivamente.

¹RID: 4015, 4189, 4324 y 4816

²RID: 4244

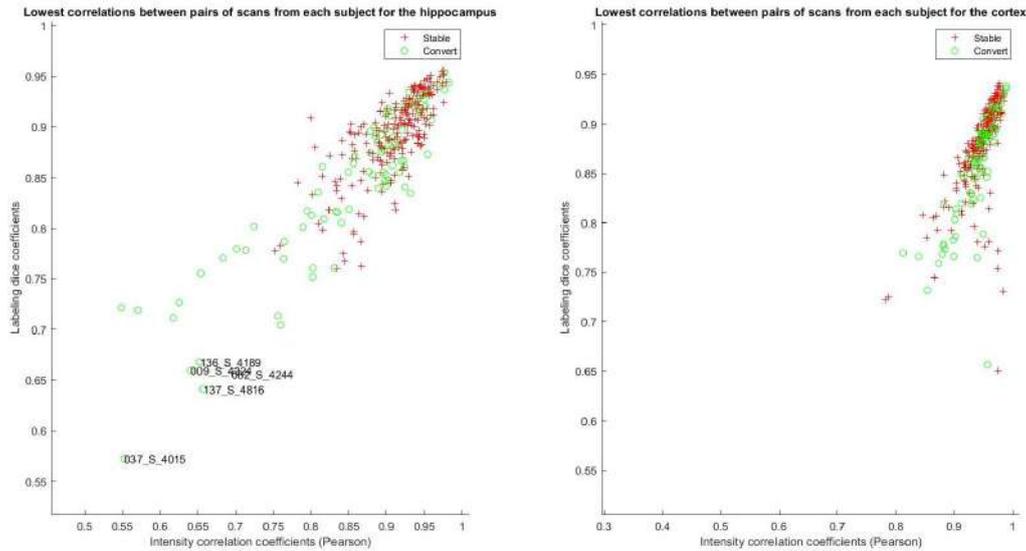


Figura C.1: Gráficas de dispersión de los valores mínimos del coeficiente de correlación de Pearson (eje de abcisas) e índices de Sorensen-Dice (eje de ordenadas) de cada uno de los 799 sujetos. A la izquierda se muestran los valores para el volumen hipocampal y a la derecha los valores para el espesor de la corteza cerebral.

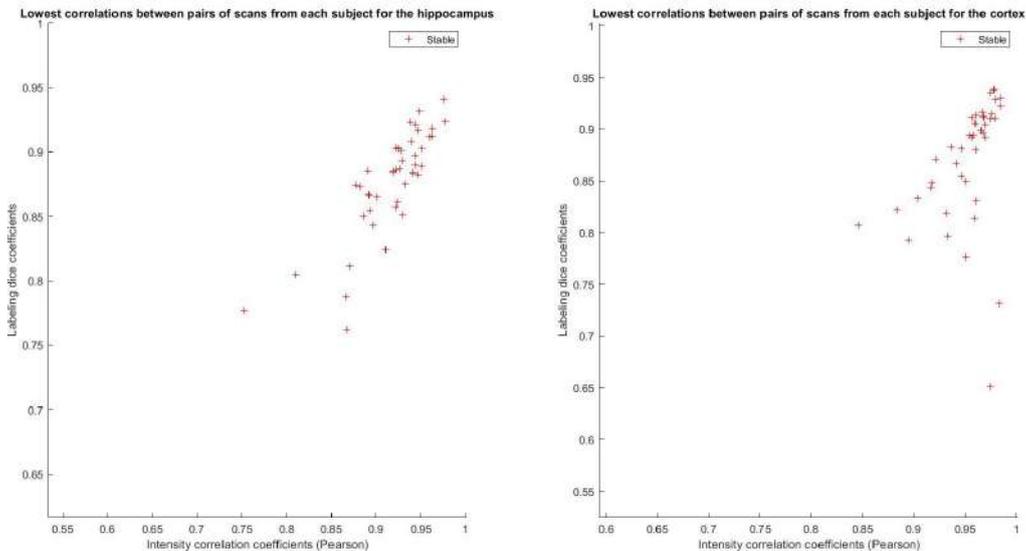


Figura C.2: Gráficas de dispersión de los valores mínimos del coeficiente de correlación de Pearson (eje de abcisas) e índices de Sorensen-Dice (eje de ordenadas) de cada uno de los 44 sujetos con AD.

Tanto en el hemisferio izquierdo como en el derecho se observa una buena correlación entre los volúmenes. En la población conformada únicamente por sujetos con demencia se observa una mayor linealidad en las medidas que corresponden al volumen de la corteza cerebral en ambas regiones.

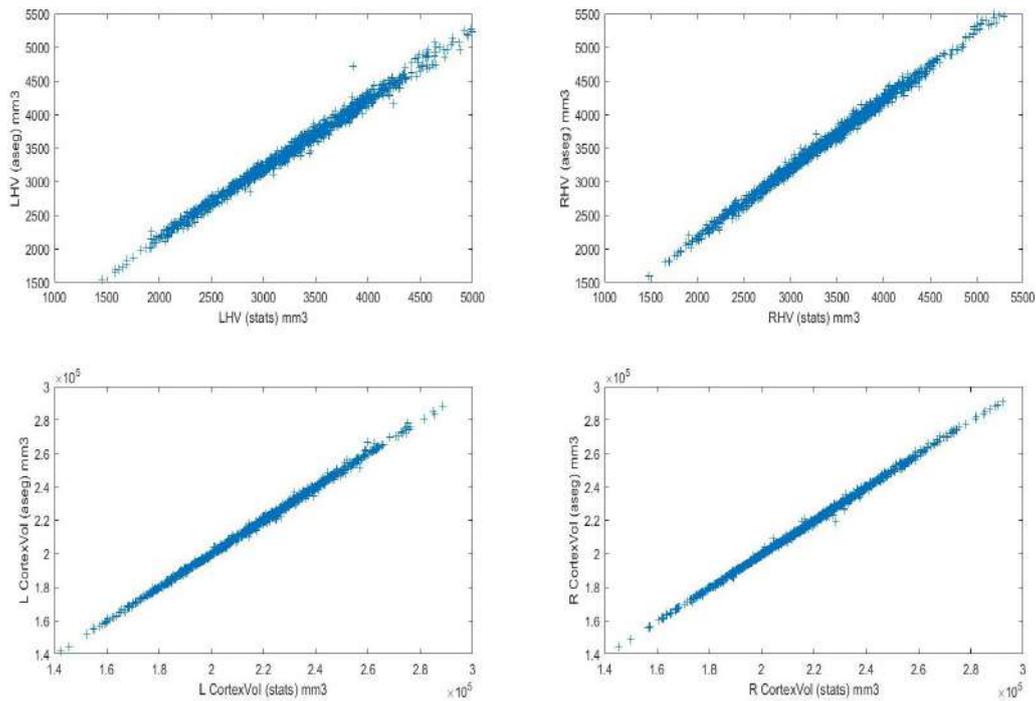


Figura C.3: Comparación entre el los valores del volumen del hipocampo (arriba) y el de la corteza cerebral (abajo) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer (stats) y los marcadores en la tabla Results. Se muestran las comparaciones para el hemisferio izquierdo (izquierda) y el derecho (derecha)

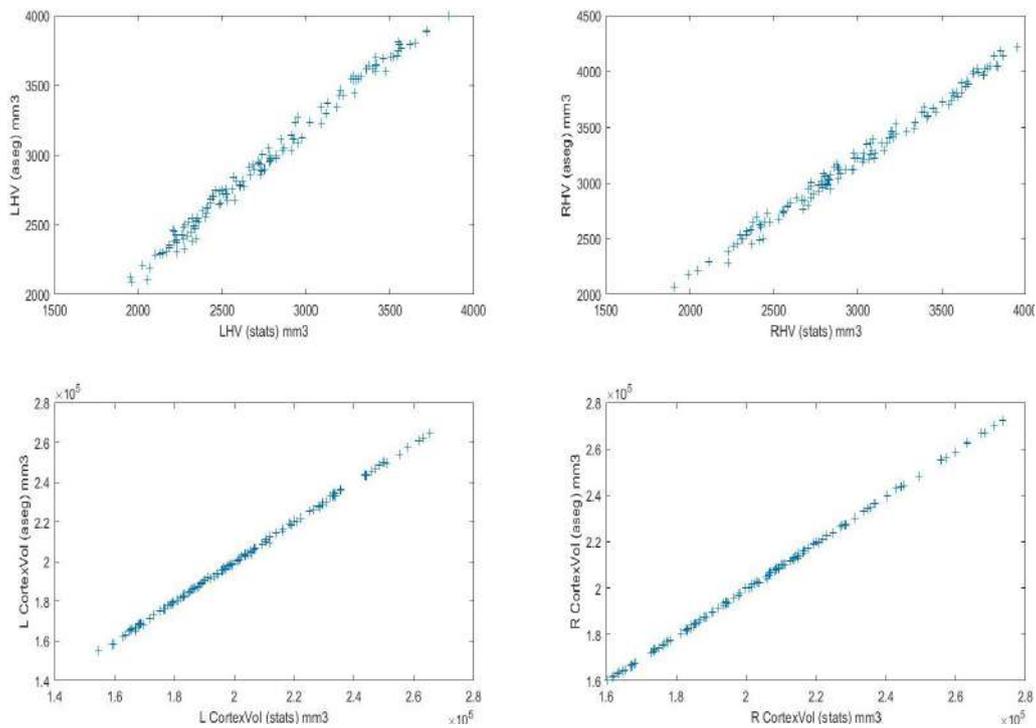


Figura C.4: Comparación entre el los valores del volumen del hipocampo y el de la corteza cerebral tanto del hemisferio izquierdo como del derecho en la población con demencia

C.2. Comparación entre procesamiento Cross y Long

El script *comparative_FScross_FSLong.m* devuelve las gráficas comparativas entre los valores obtenidos con las dos versiones de FreeSurfer

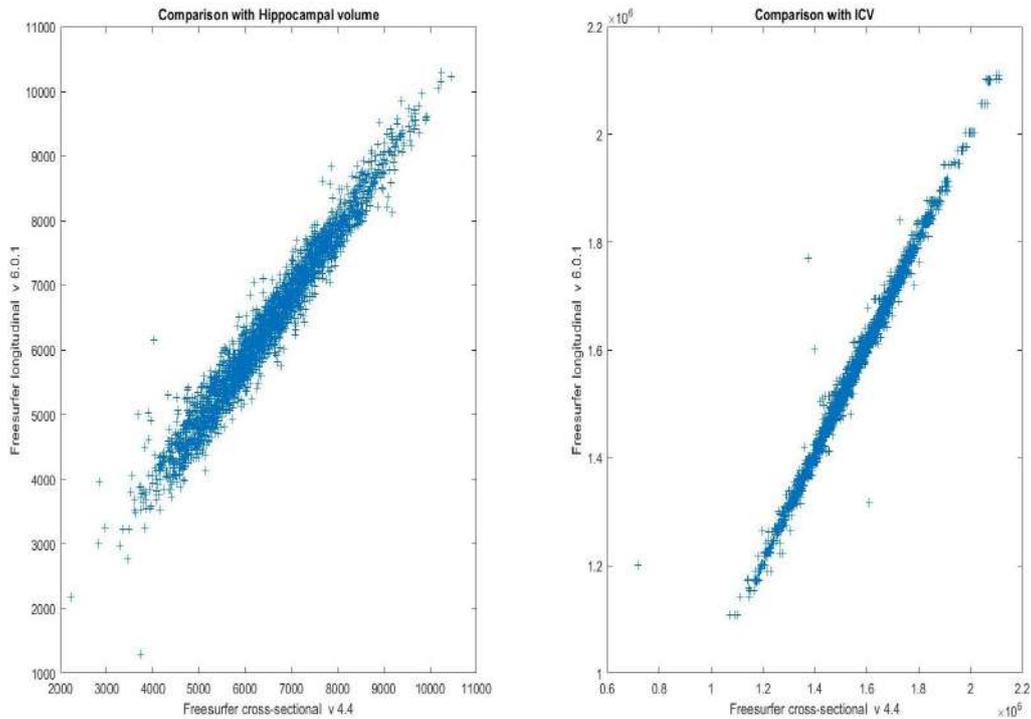


Figura C.5: Comparación entre los valores del volumen del hipocampo (izquierda) e intracraneal (derecha) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos de ADMIMER-GE con FreeSurfer 4.4. Población total.

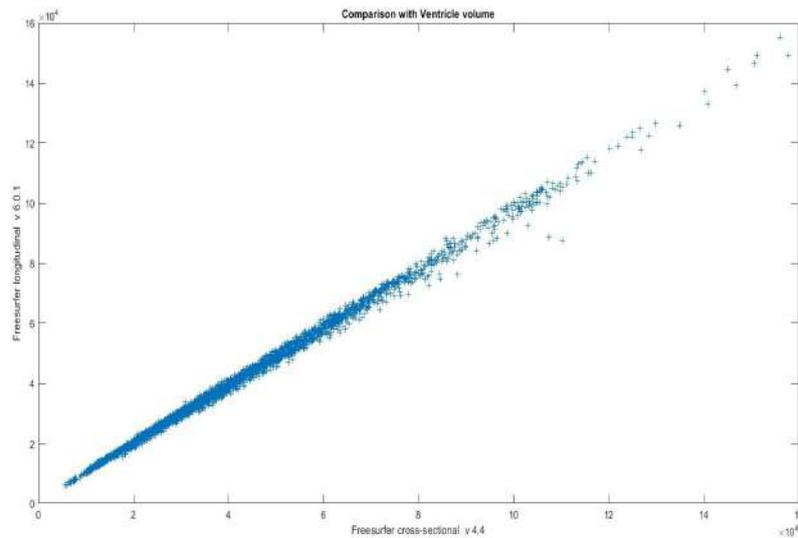


Figura C.6: Comparación de los valores del volumen ventricular obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos de ADMIMERGE con FreeSurfer 4.4. Población total.

En la figura C.5 se muestran una fuerte correlación lineal positiva entre las medidas de volumen hipocampo e intracraneal obtenidas en ambas versiones del software con la población total, en la figura C.6 también se puede apreciar una buena correlación lineal entre las medidas de volumen ventricular.

Por otro lado, las figuras C.7 y C.8 muestran la comparación entre los volúmenes de la población de sujetos con demencia obtenidas mediante las dos versiones empleadas de FreeSurfer. En las gráficas de volumen Hipocampal y Ventricular se observa que existen algunos puntos que salen de la tendencia.

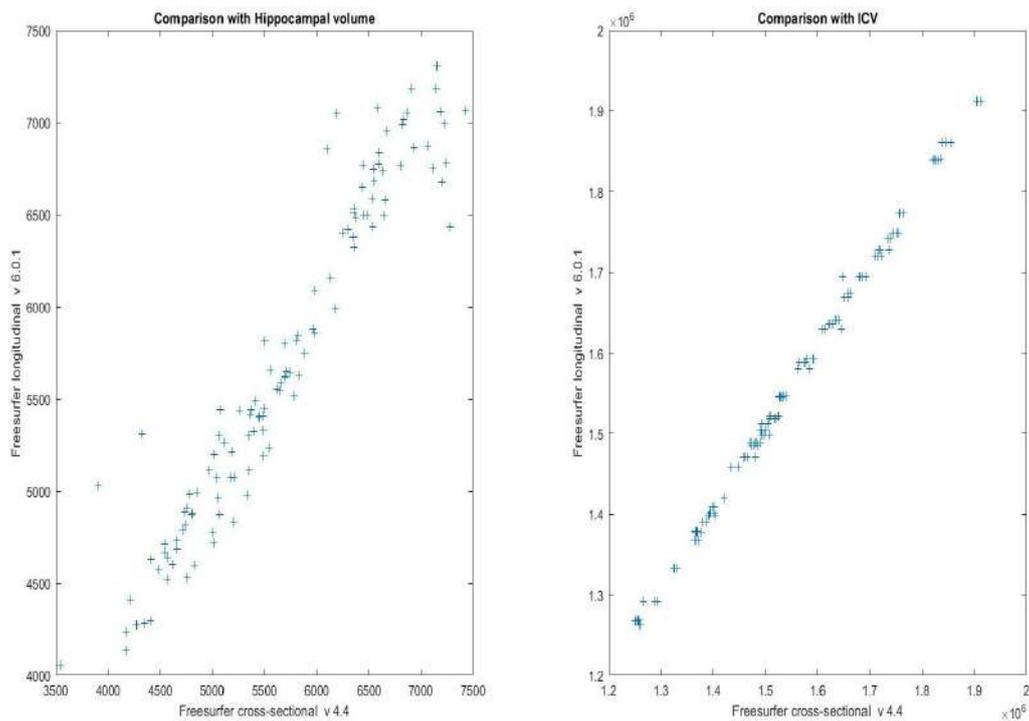


Figura C.7: Comparación entre los valores del volumen del hipocampo (izquierda) e intracraneal (derecha) obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 y los valores obtenidos de ADMIMER-GE con FreeSurfer 4.4. Población con demencia

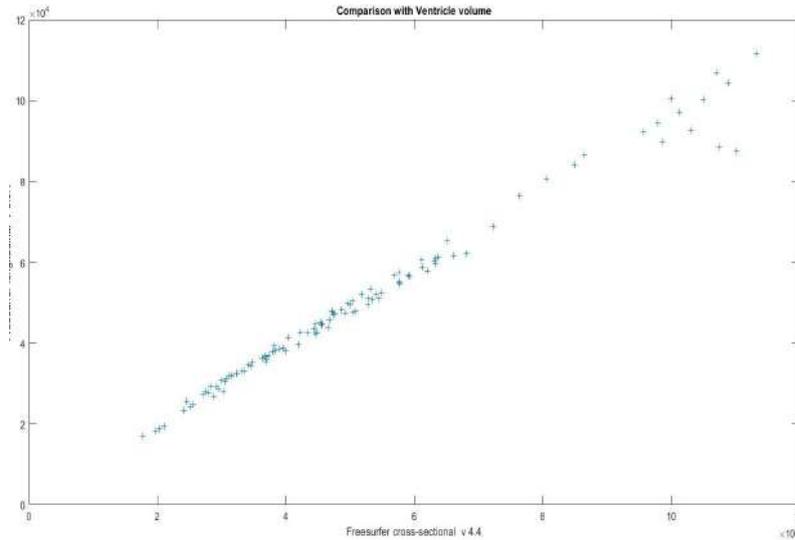


Figura C.8: Comparación de los valores del volumen ventricular obtenidos del procesamiento con FreeSurfer 6.0.1 versus los de ADNIMERGE con FreeSurfer 4.4. Población con demencia.

C.3. Análisis puntos fuera de tendencia en Procesamiento Cross y Long

En el script *comparative_FScross_FSLong.m* se han agregado un par de líneas de código para identificar la IMAGEUID y las coordenadas de los puntos que se alejan de la tendencia. Con esto se busca determinar las causas de su alejamiento de la trayectoria. Los datos recopilados quedan guardados en archivos .mat con el nombre el punto al que pertenecen.

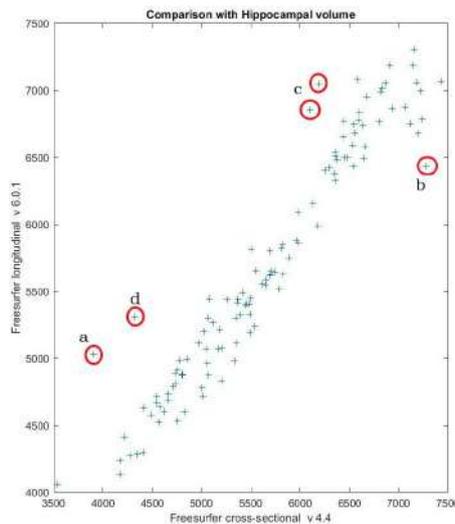


Figura C.9: Identificación puntos fuera de tendencia gráfica comparativa del Volumen Hipocampal. Población con demencia

Como se aprecia en las gráficas C.9 y C.10 los puntos que alejan han sido identificados con una circunferencia de color rojo y acompañados de una letra según el orden del identificador del sujeto al que pertenecen.

C.3. ANÁLISIS PUNTOS FUERA DE TENDENCIA EN PROCESAMIENTO CROSS Y LONG135

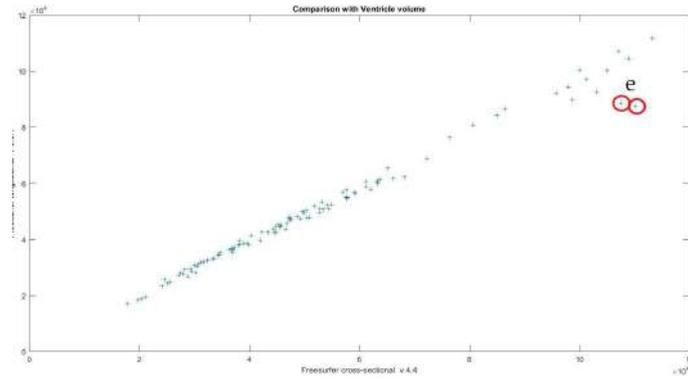


Figura C.10: Identificación puntos fuera de tendencia gráfica comparativa del Volumen Ventricular. Población con demencia

En la figura C.9 dos puntos han sido señalados con la letra **c** puesto pertenecen al mismo sujeto. De manera similar, en la C.10 se señalan dos puntos pertenecientes a un mismo sujeto con la letra **e**.

Todos los sujetos reportan 3 visitas con imágenes procesadas, en todas estas, los datos obtenidos de ADNIMERGE (FreeDurger V 4.4) presentan variaciones bruscas entre una y otra visita en contraste con los valores obtenidos en el procesamiento Aserg + Aparc (FreeSurfer V6.0.1). En los resultados propios la atrofia aumenta a intervalos continuos con cada visita como se aprecia en las tablas C.1 a la C.5.

Punto a: RID 4730											
Viscode	Hippocampus	WholeBrain	Entorhinal	Fusiform	MidTemp	ICV	LHippVol	RHippVol	ICV-xml	LCortVol	RCortVol
bl	5077	11128e+02	2401	16171	20066	1.7189e+06	2.4437e+03	2.9959e+03	1.7281e+06	2.2225e+05	2.2027e+05
m06	NaN	10913e+02	2527	15685	19762	1.7165e+06	2.2122e+03	2.7937e+03	1.7281e+06	2.1912e+05	2.1767e+05
m12	3904	NaN	NaN	NaN	NaN	1.7361e+06	2.2025e+03	2.8265e+03	1.7281e+06	2.1604e+05	2.1409e+05

Tabla C.1: Datos relativos al punto a

Punto b: RID 44827											
Viscode	Hippocampus	WholeBrain	Entorhinal	Fusiform	MidTemp	ICV	LHippVol	RHippVol	ICV-xml	LCortVol	RCortVol
bl	6545	9.4197e+05	3193	18394	18996	1.4819e+06	2.9104e+03	3.8344e+03	1.4887e+06	2.1036e+05	2.1663e+05
m06	7195	NaN	NaN	NaN	NaN	1.4715e+06	2.8449e+03	3.8275e+03	1.4887e+06	2.0133e+05	2.1079e+05
m12	7277	NaN	NaN	NaN	NaN	1.4741e+06	2.6852e+03	3.7501e+03	1.4887e+06	2.0724e+05	2.1245e+05

Tabla C.2: Datos relativos al punto b

Punto c: RID 4911											
Viscode	Hippocampus	WholeBrain	Entorhinal	Fusiform	MidTemp	ICV	LHippVol	RHippVol	ICV-xml	LCortVol	RCortVol
bl	6192	NaN	NaN	NaN	NaN	1.6446e+06	3850	3.1973e+03	1.6299e+06	2.3053e+05	2.0341e+05
m06	6553	1.0715e+06	2895	15311	12655	1.6083e+06	3.6503e+03	3.0326e+03	1.6299e+06	2.3393e+05	2.1484e+05
m12	6099	NaN	NaN	NaN	NaN	1.6127e+06	3718	3.1379e+03	1.6299e+06	2.2838e+05	2.0624e+05

Tabla C.3: Datos relativos al punto c

Punto d: RID 5005											
Viscode	Hippocampus	WholeBrain	Entorhinal	Fusiform	MidTemp	ICV	LHippVol	RHippVol	ICV-xml	LCortVol	RCortVol
bl	5884	9.4724e+05	NaN	NaN	NaN	1.5645e+06	2.8566e+03	2.8927e+03	1.5885e+06	2.1184e+05	2.0882e+05
m06	5825	9.7506e+05	NaN	NaN	NaN	1.5705e+06	2869	2.9768e+03	1.5885e+06	2.1850e+05	2.1501e+05
m12	4322	NaN	NaN	NaN	NaN	1.5778e+06	2585	2.7226e+03	1.5885e+06	2.139e+05	2.0988e+05

Tabla C.4: Datos relativos al punto d

Punto e: RID 5037									
Viscode	Verticles	Hippocampus	WholeBrain	Entorhinal	Fusiform	MidTemp	ICV	LLatVentr	RLatVentr
bl	107503	5831	1.1615e+06	3071	19096	21428	1.8539e+06	4.5817e+04	4.2783e+04
m06	110237	5616	1.1629e+06	2716	19694	21281	1.8459e+06	4.5475e+04	4.2087e+04
m12	NaN	5542	1.1541e+06	NaN	NaN	NaN	1.8384e+06	2.4623e+04	1.9214e+04

Tabla C.5: Datos relativos al punto e

En la tabla C.6 se detallan las coordenadas de los 5 puntos señalados en la gráfica C.9, junto con el RID y el VISCODE del sujeto al que representan.

Punto	RID	IMAGEUID	VISCODE	V. HIPOCAMPAL FS4.4	V. HIPOCAMPAL FS 6.0.1
a	4730	394758	12	3904	5029
b	4827	382264	12	7277	6435
c	4911	331714	bl	6192	7047
		394771	12	6099	6856
d	5005	416067	12	4322	5308

Tabla C.6: Detalle de los valores del volumen hipocampal de los puntos fuera de tendencia

De manera similar, en la tabla C.7 se detalla las coordenadas de los dos puntos que se alejan de la tendencia según se aprecia en la gráfica C.10, junto con el RID y el VISCODE del sujeto representado.

Punto	RID	IMAGEUID	VISCODE	V. VENTRICULAR FS4.4	V. VENTRICULAR FS6.0.1
e	5037	358355	bl	107500	88600
		398169	6	110237	87562

Tabla C.7: Detalle de los valores del volumen ventricular de los puntos fuera de tendencia

C.3.1. Comparación con estudio de Bernal Rusiel

El script *comparative_BernalData* analiza en su estudio a 3177 visitas de sujetos control, con deterioro cognitivo y demencia. Los resultados del volumen hipocampal normalizado y el grosor de la corteza entorrinal se presentan con trayectorias medias suavizadas. Los valores de atrofia del volumen hipocampal y el espesor cortical a través del tiempo para cada sub grupo que conforma la población de estudio son presentados con histogramas.

En la figura C.11 se observa las trayectorias que toman los valores de los sujetos *mMCI*, *pMCI* y *AD* tanto en el experimento de Bernal como en el nuestro. Dado que únicamente se ha añadido población *AD*, las trayectorias de las demás poblaciones

se mantienen parecidas a las del estudio previo llevado a cabo por Guillermo Illana (figura C.12). Cabe mencionar que en las curvas obtenidas en este estudio se presenta un estrechamiento en la distancia que separa sus puntos iniciales, especialmente cuando se trabaja con datos no normalizados como es el caso del espesor de la corteza entorrinal.

La trayectoria de los sujetos AD en Bernal (en amarillo) como los AD en la población propia (en rojo) con respecto al volumen hipocampal normalizado (NHV) se dibujan paralelas y bastante parecidas siendo más alta la correspondiente a la población propia, ambas presentan un cambio en la pendiente a partir del primer año; mientras que en el espesor de la corteza entorrinal (ECT) inician separadas por unas décimas, siendo la más alta la correspondiente a la población de Bernal, ambas curvas continúan casi juntas hasta traslapse al rededor del año y medio.

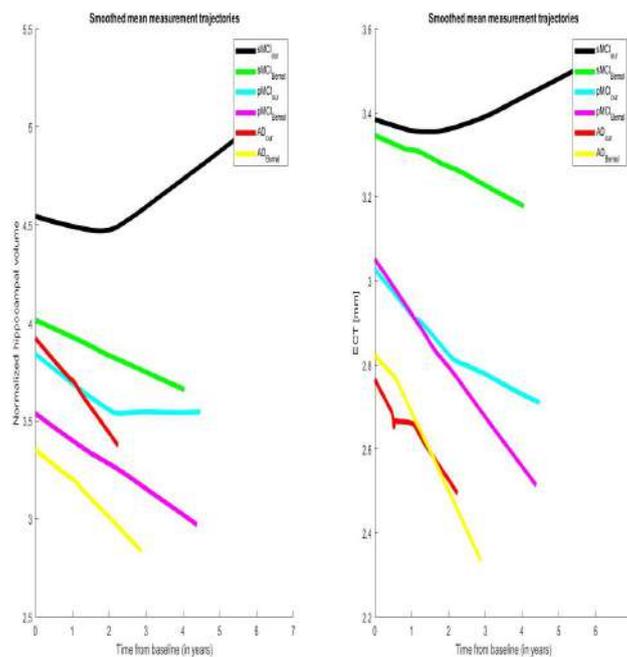


Figura C.11: Comparativa de las trayectorias medias suavizadas del volumen hipocampal normalizado (izquierda) y del espesor de la corteza entorrinal (derecha) entre la población actual y la de Bernal en los diferentes estadios de la enfermedad.

En las figuras C.13, C.14 y C.15 se muestran la frecuencia de la distribución de las medidas de volumen hipocampal y del espesor cortical entorrinal en los sujetos MCI y AD. Los datos del estudio de Bernal se aprecian en color azul y los propios en naranja.

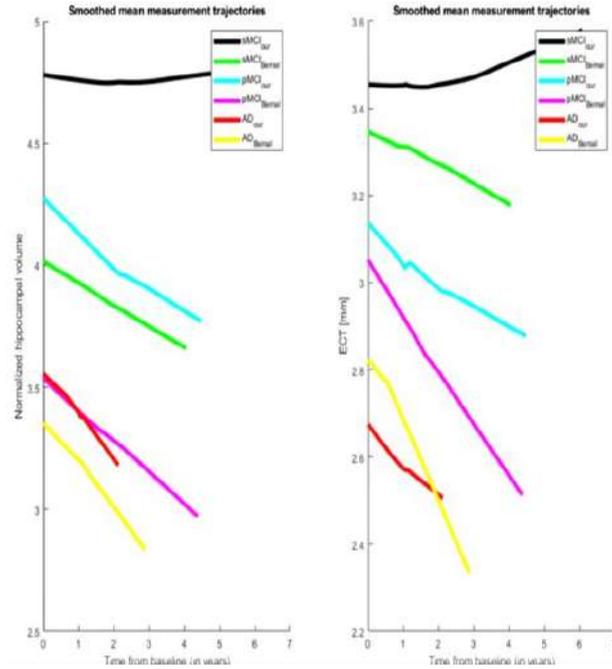


Figura C.12: Comparativa de las trayectorias medias suavizadas del volumen hipocampal normalizado y del espesor de la corteza entorrinal en el estudio de Guillermo Illana.

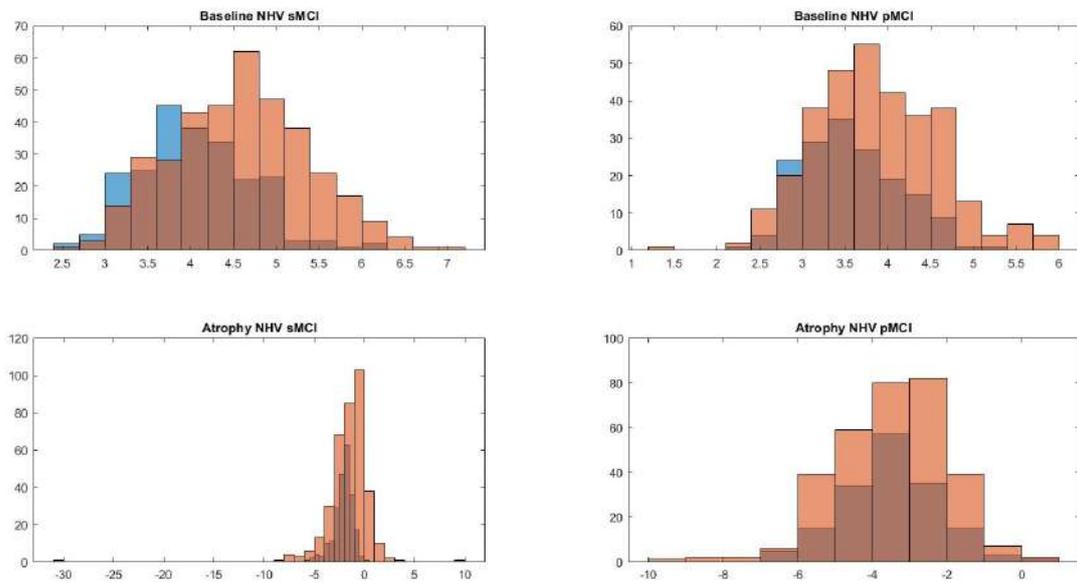


Figura C.13: Histogramas de la distribución de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal normalizado NHV en sujetos sMCI (izquierda) y pMCI (derecha)

Se puede observar que la representación gráfica en forma de barras de los sujetos sMCI y pMCI, para baseline tienden a tener una mayor amplitud en la población propia entre las frecuencias 3 a 6 para NHV y entre 2.5 a 3.5 para ECT. Con respecto a la atrofia, esta muestra mayor amplitud de manera generalizada en las medidas NHV y mientras más cercanas se encuentren respecto al cero en las medidas de ECT.

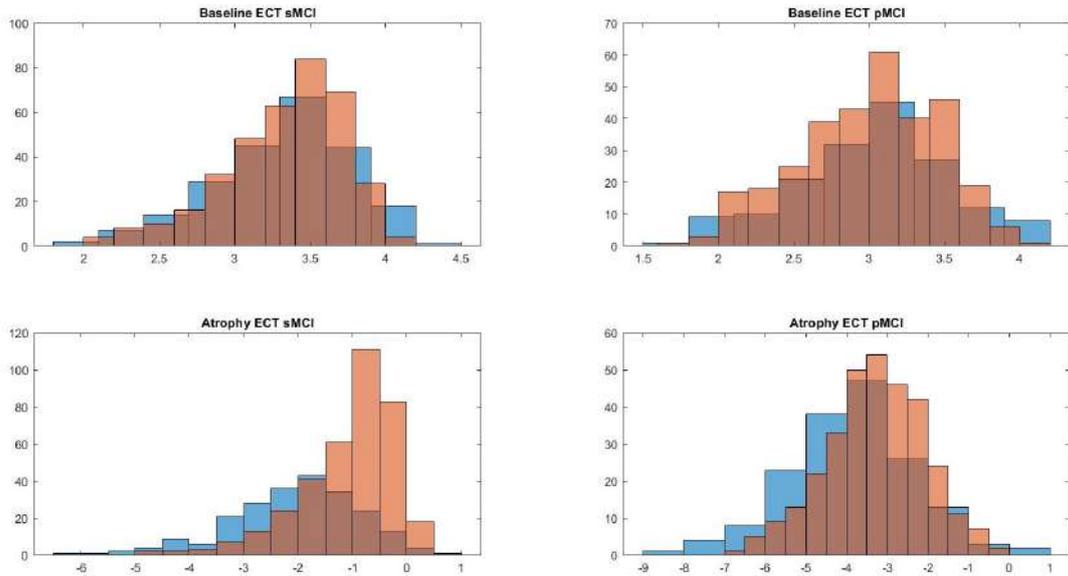


Figura C.14: Histogramas de la distribución de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual de la corteza entorrinal ECT en sujetos sMCI (izquierda) y pMCI (derecha)

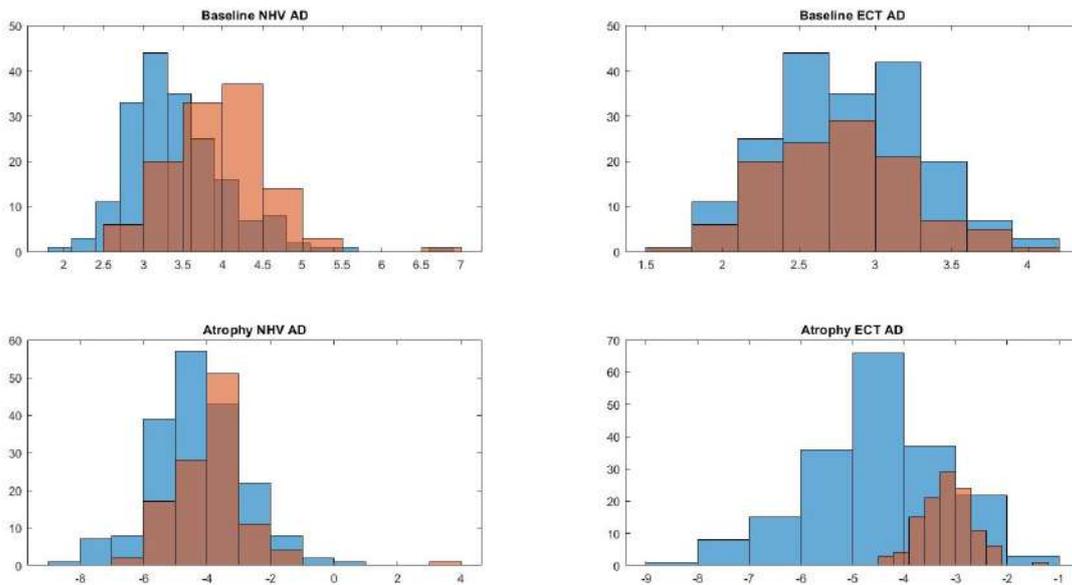


Figura C.15: Histogramas de la distribución de los valores al principio del estudio y del ratio de atrofia anual del volumen hipocampal normalizado NHV (izquierda) y de la corteza entorrinal ECT (derecha) en sujetos AD

En la figura C.15 se puede ver como en la población AD las distribuciones son bastante diferentes en comparación con los otros los grupos clínicos, salvo por las medidas de espesor cortical en baseline.

C.3.2. Análisis longitudinal de ADNI

ADNI posee un conjunto de datos en el paquete compatible con R en el que se almacena medidas relacionadas con el procesamiento de imágenes MRI. A través de las funciones `ucsfresfr` (FreeSurfer longitudinal) y `ucsfsl51all` (FreeSurfer longitudi-

nal (5.1): toda la imagen base disponible) se accede a dos frame con 1675 filas y 358 variables y con 3312 filas y 363 variables, respectivamente. Para mayor información se puede consultar en el enlace: [ADNIMERGE](#) todas las funciones

Empleando la información obtenida con **ucsffresfr** y la tabla Results con datos de población conformada por 799 sujetos con 3116 visitas se obtiene una coincidencia de 324 sujetos en 651 visitas. Las gráficas resultantes, figuras C.16 a C.21, mantienen una correspondencia lineal notándose mejores resultados al comparar las medidas de Volumen ventricular.

Empleando la información obtenida con **ucsffsl51all** y la tabla Results con datos de población conformada por 799 sujetos con 3116 visitas se obtiene una coincidencia de 367 sujetos en 1336 visitas. Las gráficas resultantes (figuras C.22 a C.27) mantienen una correspondencia lineal repitiendo el mismo comportamiento que en las gráficas generadas con los frame de FreeSurfer longitudinal.

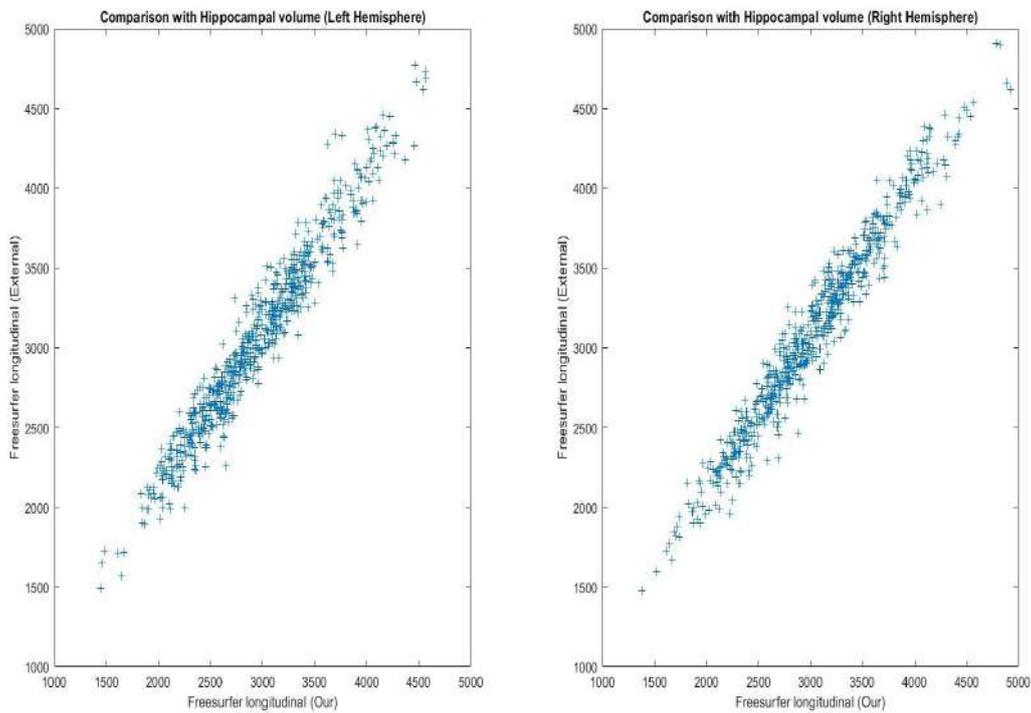


Figura C.16: Comparación del volumen hipocámpal en cada hemisferio usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)

C.3. ANÁLISIS PUNTOS FUERA DE TENDENCIA EN PROCESAMIENTO CROSS Y LONG141

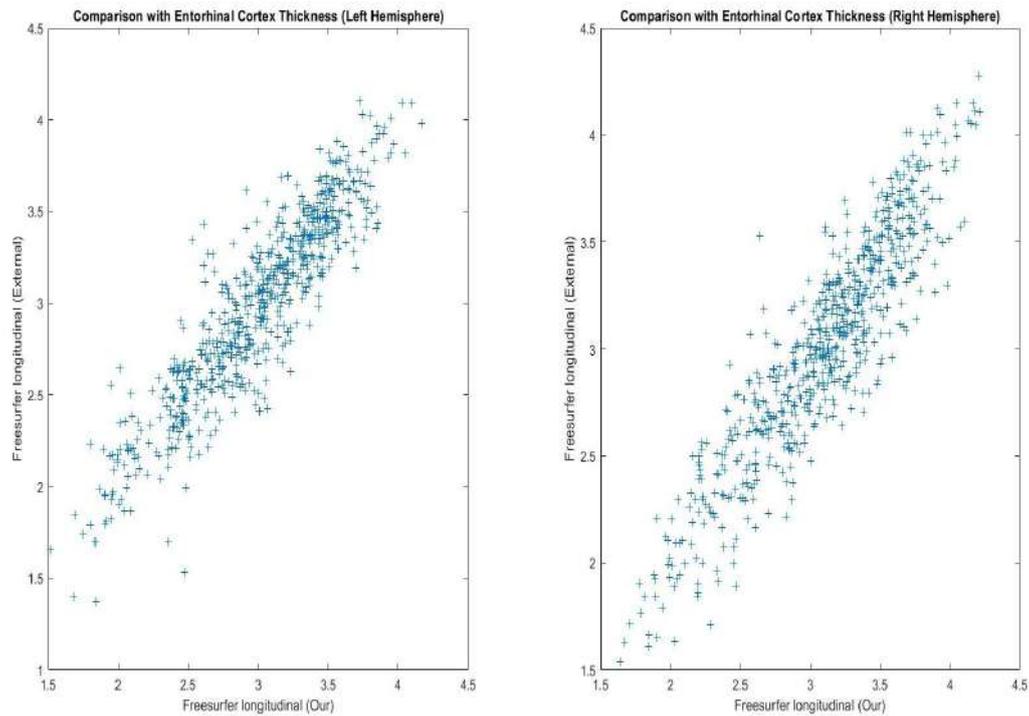


Figura C.17: Comparación del grosor de la corteza entorrinal en cada hemisferio usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)

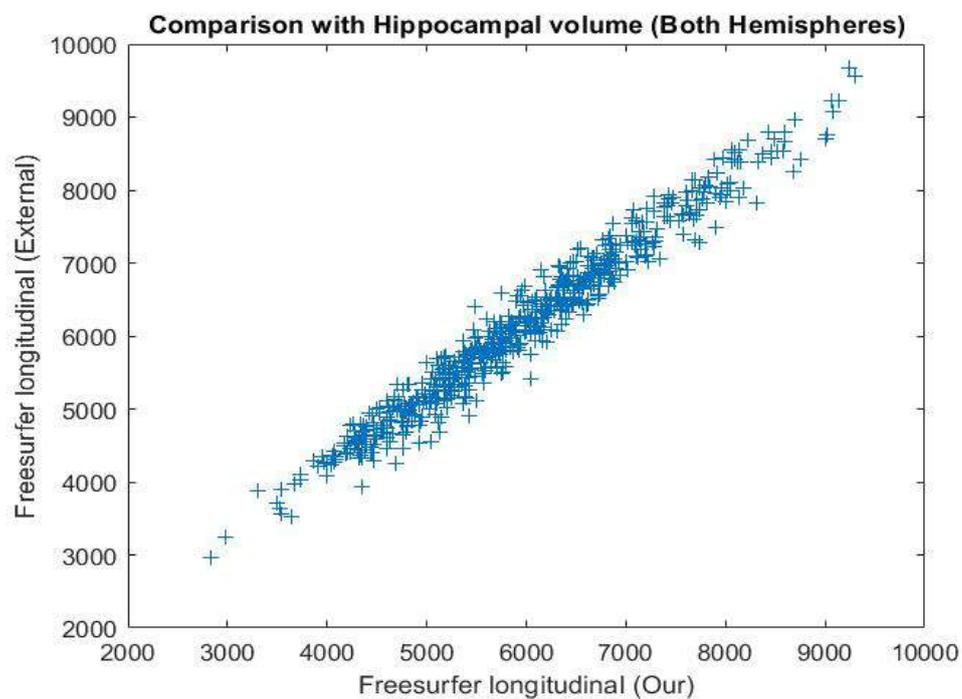


Figura C.18: Comparación del grosor del volumen hipocampal ambos hemisferios en conjunto usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)

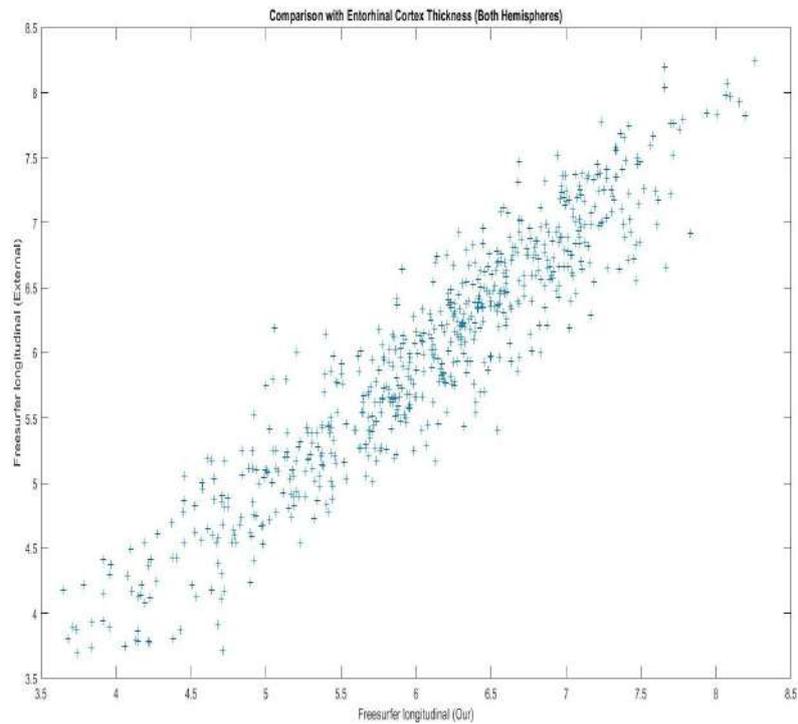


Figura C.19: Comparación de la corteza entorrinal ambos hemisferios en conjunto usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)

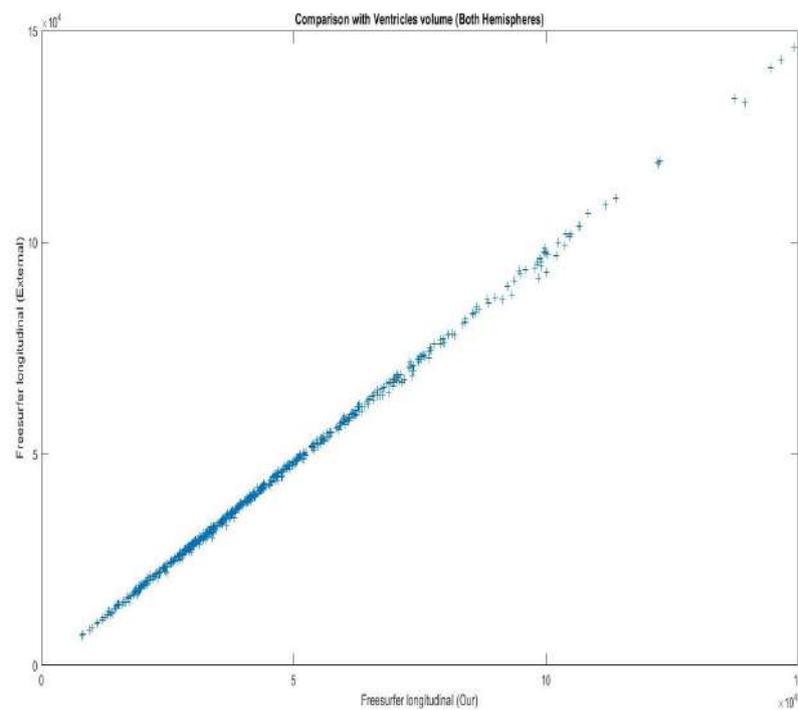


Figura C.20: Comparación del volumen ventricular lateral en ambos hemisferios usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)

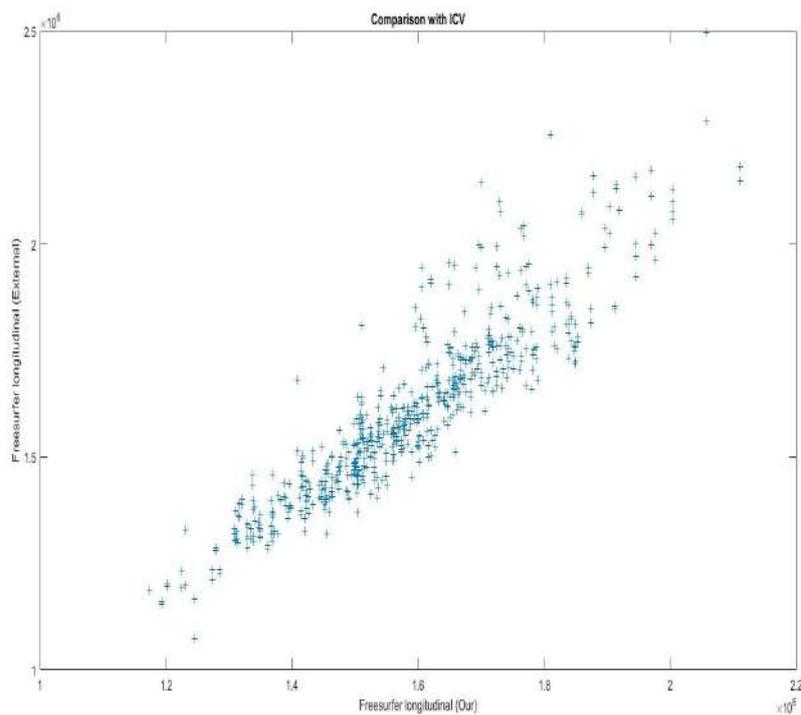


Figura C.21: Comparación del volumen intra craneal total usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal)

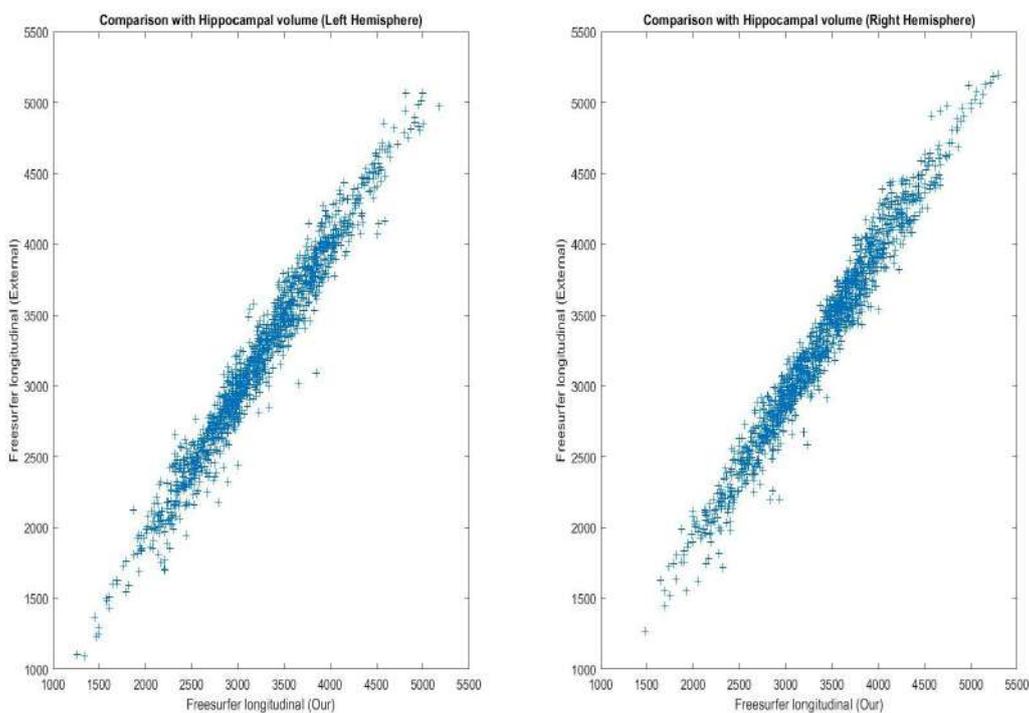


Figura C.22: Comparación del volumen hipocámpal en cada hemisferio usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)

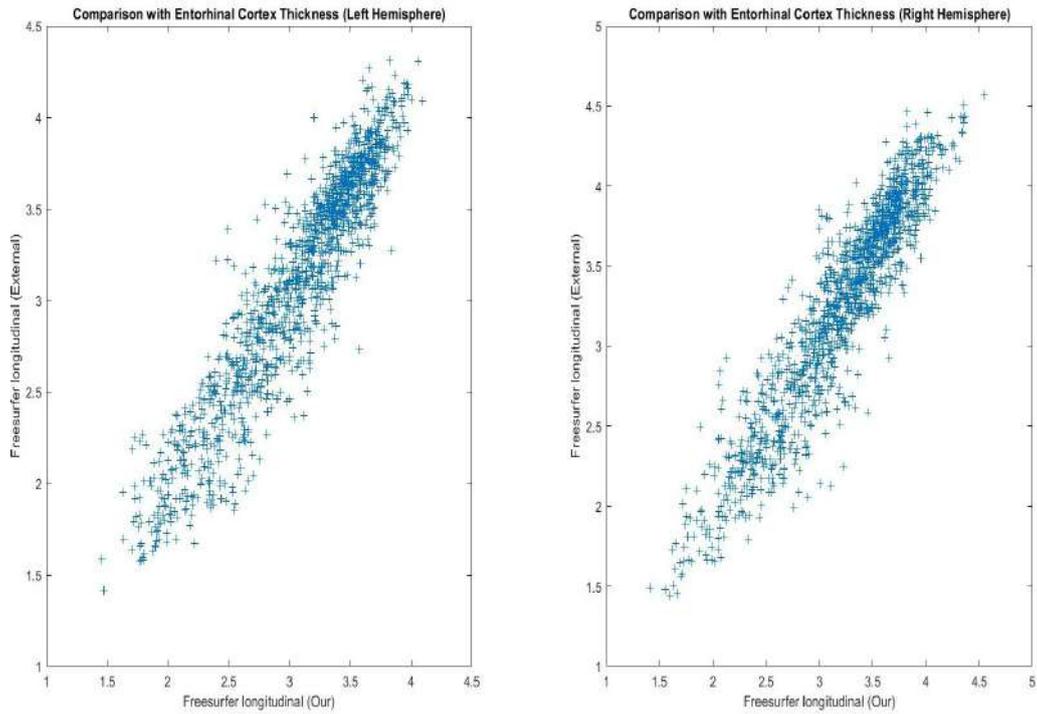


Figura C.23: Comparación del grosor de la corteza entorrinal en cada hemisferio usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)

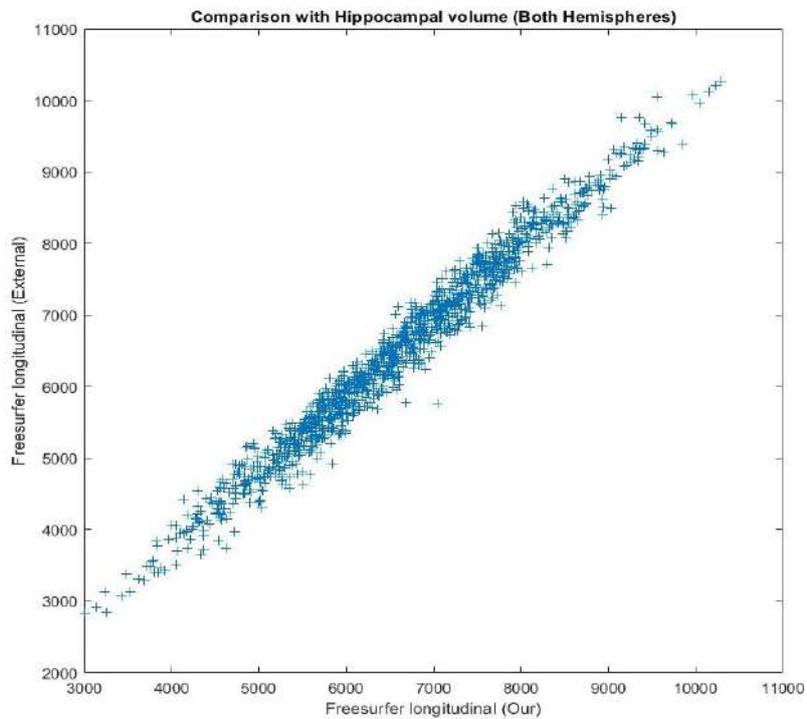


Figura C.24: Comparación del volumen hipocampal ambos hemisferios en conjunto usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)

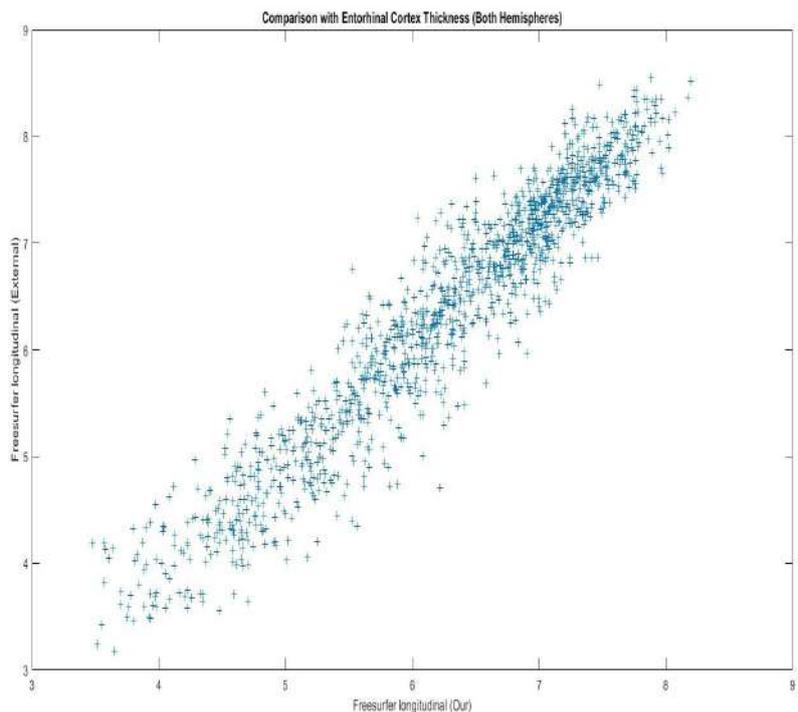


Figura C.25: Comparación del grosor de la corteza entorrinal ambos hemisferios en conjunto usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)

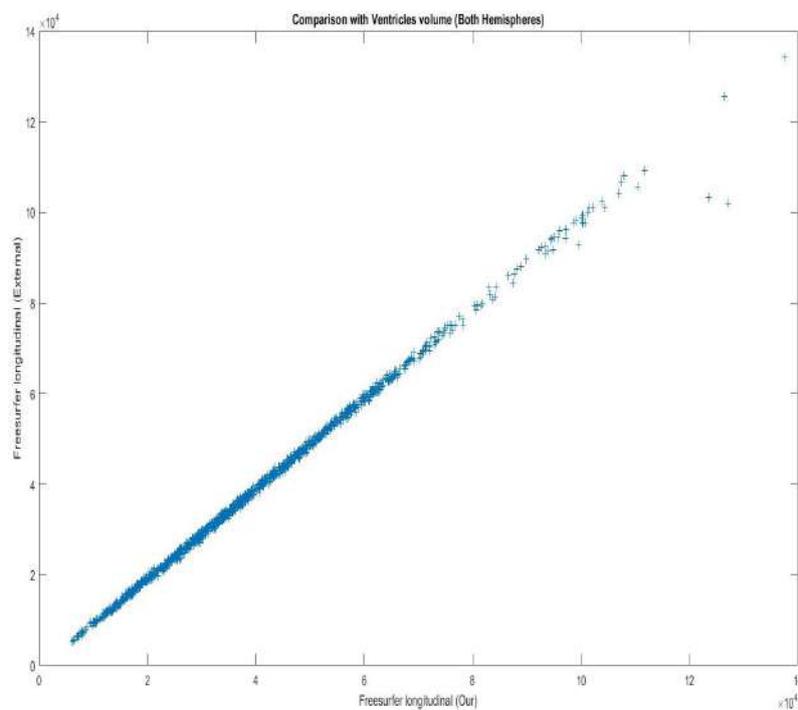


Figura C.26: Comparación del volumen ventricular lateral en ambos hemisferios usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)

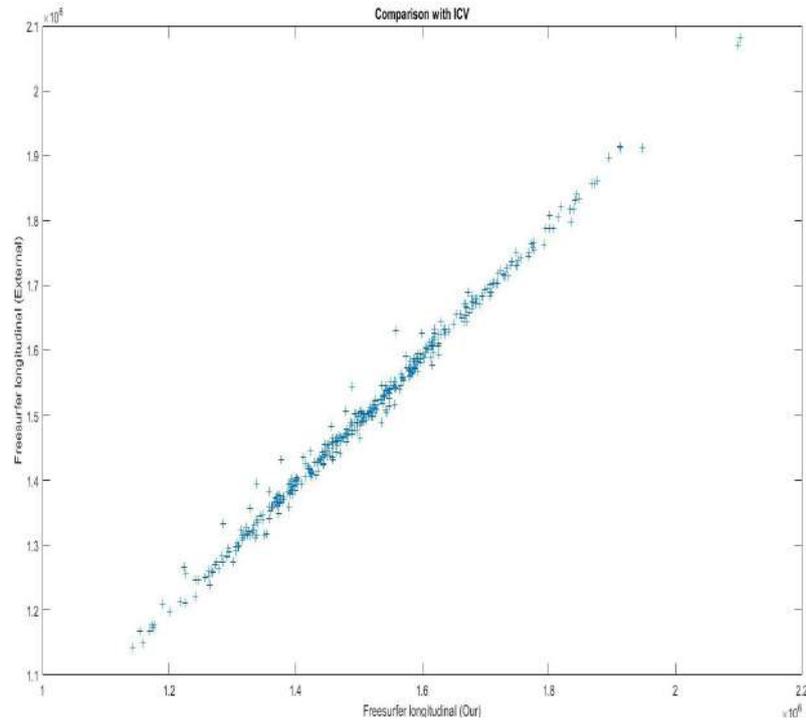


Figura C.27: Comparación del volumen intra craneal total usando archivo ADNI (FreeSurfer longitudinal 5.1)

Bibliografía

- [1] AT(N) profiles and predictions of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Journal of Neuroscience Methods*, 2022.
- [2] Juan Antonio Amador. La escala de memoria de wechsler cuarta edición (wms-iv). 2015.
- [3] Juan P Amezcquita-Sanchez, Nadia Mammone, Francesco C Morabito, and Hojjat Adeli. A new dispersion entropy and fuzzy logic system methodology for automated classification of dementia stages using electroencephalograms. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 201:106446, 2021.
- [4] Manon Ansart, Stephane Epelbaum, Giulia Bassignana, Alexandre Bone, Simona Bottani, Tiziana Cattai, Raphael Couronné, Johann Faouzi, Igor Koval, Maxime Louis, Elina Thibeau-Sutre, Junhao Wen, Adam Wild, Ninon Burgos, Didier Dormont, Olivier Colliot, and Stanley Durrleman. Predicting the progression of mild cognitive impairment using machine learning: A systematic, quantitative and critical review. *Medical Image Analysis*, 67:101848, 2021.
- [5] J Arbizu, G García-Ribas, I Carrió, P Garrastachu, P Martínez-Lage, and JL Molinuevo. Recomendaciones para la utilización de biomarcadores de imagen pet en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia: documento de consenso semnim y sen. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*, 34(5):303–313, 2015.
- [6] Nicholas J Ashton, Michael Schöll, Kerstin Heurling, Eleni Gkanatsiou, Erik Portelius, Kina Höglund, Gunnar Brinkmalm, Abdul Hye, Kaj Blennow, and Henrik Zetterberg. Update on biomarkers for amyloid pathology in alzheimer’s disease. *Biomarkers in medicine*, 12(7):799–812, 2018.
- [7] Alzheimer’s Association. ¿qué es el alzheimer?
- [8] Paola Barbarino. Alzheimer’s disease international: World alzheimer report 2019. *ALZHEIMER’S DISEASE INTERNATIONAL*, 2019.
- [9] Daniel J. Bell. Coeficiente de similitud de dice. *Radiopedia*, 2021.
- [10] Jorge L Bernal-Rusiel, Douglas N Greve, Martin Reuter, Bruce Fischl, Mert R Sabuncu, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, and otros. Analisis estadístico de datos de neuroimagen longitudinal con modelos lineales de efectos mixtos. *Neuroimage*, 66:249–260, 2013.
- [11] Jason Brownlee. A gentle introduction to the bootstrap method.

- [12] CEAFA. Censo de las personas con alzheimer y otras demencias en españa.
- [13] Gaël Chételat, Javier Arbizu, Henryk Barthel, Valentina Garibotto, Ian Law, Silvia Morbelli, Elsmarieke van de Giessen, Federica Agosta, Frederik Barkhof, David J Brooks, Maria C Carrillo, Bruno Dubois, Anders M Fjell, Giovanni B Frisoni, Oskar Hansson, Karl Herholz, Brian F Hutton, Clifford R Jack, Adriaan A Lammertsma, Susan M Landau, Satoshi Minoshima, Flavio Nobili, Agneta Nordberg, Rik Ossenkoppele, Wim J G Oyen, Daniela Perani, Gil D Rabinovici, Philip Scheltens, Victor L Villemagne, Henrik Zetterberg, and Alexander Drzezga. Amyloid-pet and 18f-fdg-pet in the diagnostic investigation of alzheimer's disease and other dementias. *The Lancet Neurology*, 19(11):951–962, 2020.
- [14] Soo Hyun Cho, Sookyoung Woo, Changsoo Kim, Hee Jin Kim, Hyemin Jang, Byeong C Kim, Si Eun Kim, Seung Joo Kim, Jun Pyo Kim, Young Hee Jung, et al. Disease progression modelling from preclinical alzheimer's disease (ad) to ad dementia. *Scientific reports*, 11(1):1–10, 2021.
- [15] Ann D. Cohen, Susan M. Landau, Beth E. Snitz, William E. Klunk, Kaj Blennow, and Henrik Zetterberg. Fluid and pet biomarkers for amyloid pathology in alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 97:3–17, 2019.
- [16] Organización de las Naciones Unidas. Aumento de la longevidad.
- [17] Iniciativa de Neuroimagenología de la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). Alzheimer's disease neuroimaging initiative. 2017.
- [18] Christophe Destrieux, Bruce Fischl, Anders Dale, and Eric Halgren. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, 53(1):1–15, 2010.
- [19] Bram Diamond. mri surfcluster.
- [20] Michael C Donohue, Hélène Jacqmin-Gadda, Mélanie Le Goff, Ronald G Thomas, Rema Raman, Anthony C Gamst, Laurel A Beckett, Clifford R Jack Jr, Michael W Weiner, Jean-François Dartigues, et al. Estimating long-term multivariate progression from short-term data. *Alzheimer's & Dementia*, 10:S400–S410, 2014.
- [21] Michael C. Donohue, Reisa A. Sperling, David P. Salmon, Dorene M. Rentz, Rema Raman, Ronald G. Thomas, Michael Weiner, Paul S. Aisen, Biomarkers for the Australian Imaging, Lifestyle Flagship Study of Ageing; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; and the Alzheimer's Disease Cooperative Study. The preclinical alzheimer cognitive composite: Measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurology*, 71(8):961–970, 08 2014.
- [22] S Duke Han, Caroline P Nguyen, Nikki H Stricker, and Daniel A Nation. Detectable neuropsychological differences in early preclinical alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology review*, 27(4):305–325, 2017.
- [23] Armando Estévez-González, Jaime Kulisevsky, Anunciación Boltes, Pilar Otermín, and Carmen García-Sánchez. Rey verbal learning test is a useful tool for

- differential diagnosis in the preclinical phase of alzheimer's disease: comparison with mild cognitive impairment and normal aging. *International journal of geriatric psychiatry*, 18(11):1021–1028, 2003.
- [24] Ester Fages-Masmiquel, Anna Ponjoan, Jordi Blanch, Lia Alves-Cabratosa, Ruth Martí-Lluch, Marc Comas-Cufí, MM Garcia Gil, and Rafel Ramos. Efecto de la edad y el sexo en los factores asociados a la demencia. *Revista de Neurología*, 73(12):409–415, 2021.
- [25] Sarah Tomaszewski Farias, Dan Mungas, Danielle J Harvey, Amanda Simmons, Bruce R Reed, and Charles DeCarli. La medición de la cognición cotidiana: desarrollo y validación de una forma corta de las escalas de la cognición cotidiana. *Alzheimer's & Dementia*, 7(6):593–601, 2011.
- [26] FreeSurfer. Freesurfer software suite.
- [27] Inc. Fundación Wikimedia. Matlab.
- [28] A Villarejo Galende, M Eimil Ortiz, S Llamas Velasco, M Llanero Luque, C López de Silanes de Miguel, and C Prieto Jurczynska. Informe de la fundación del cerebro. impacto social de la enfermedad de alzheimer y otras demencias. *Neurología*, 36(1):39–49, 2021.
- [29] Serge Gauthier, Barry Reisberg, Michael Zaudig, Ronald C Petersen, Karen Ritchie, Karl Broich, Sylvie Belleville, Henry Brodaty, David Bennett, Howard Chertkow, Jeffrey L Cummings, Mony de Leon, Howard Feldman, Mary Ganguli, Harald Hampel, Philip Scheltens, Mary C Tierney, Peter Whitehouse, and Bengt Winblad. Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518):1262–1270, 2006.
- [30] Guillermo Illana Gisbert. Estudio longitudinal de la progresión de la enfermedad de alzheimer en sujetos con deterioro cognitivo leve mediante el uso de biomarcadores. *ESCUELA TECNICA SUPERIOR DE INGENIERIA Y DISEÑO INDUSTRIAL*, 2021.
- [31] Diego H. Giunta. *Bioestadística, fundamentos básicos*.
- [32] David Andrés González, Mitzi M Gonzales, Zachary J Resch, A Campbell Sullivan, and Jason R Soble. Comprehensive evaluation of the functional activities questionnaire (faq) and its reliability and validity. *Assessment*, 29(4):748–763, 2022.
- [33] Rojas Gonzalo, de Guevara David, Ladróny Jaimovich, Rodrigo y Brunetti, Enzo, Faure Evelyng, and Marcelo Gálvez. Neuroimágenes en demencias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3):338–356, 2016.
- [34] Silvia Gra Menéndez, Noel Padrón Pérez, and Juan de Jesús Llibre Rodríguez. Péptido beta amiloide, proteína tau y enfermedad de alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4):253–261, 2002.
- [35] Doug Greve. Fstutorial - groupanalysis.

- [36] José Gutiérrez Rodríguez and Germán Guzmán Gutiérrez. Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 52:3–6, 2017. Deterioro cognitivo leve. Detección y manejo. Un reto de salud pública.
- [37] Oskar Hansson, John Seibyl, Erik Stomrud, Henrik Zetterberg, John Q Trojanowski, Tobias Bittner, Valeria Lifke, Veronika Corradini, Udo Eichenlaub, Richard Batrla, et al. Csf biomarkers of alzheimer’s disease concord with amyloid- β pet and predict clinical progression: a study of fully automated immunoassays in biofinder and adni cohorts. *Alzheimer’s & Dementia*, 14(11):1470–1481, 2018.
- [38] María Soledad Herrera Ponce, Paula Saldias, and Natalia Testa. Validación de un test breve para el diagnóstico de capacidad funcional en adultos mayores en Chile. 2014.
- [39] Takumi Hori, Nobuo Sanjo, Mutsufusa Watanabe, Hiromi Utashiro, and Hidehiro Mizusawa. Usefulness of logical memory ii of wms-r in memory clinic outpatients. *Alzheimer’s & Dementia*, 6(4, Supplement):S482–S483, 2010. Alzheimer’s Association International Conference on Alzheimer’s Disease 2010.
- [40] Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Alzheimer’s disease neuroimaging initiative 3 (adni3) protocol.
- [41] Clifford R. Jack, David A. Bennett, Kaj Blennow, Maria C. Carrillo, Billy Dunn, Samantha Budd Haeberlein, David M. Holtzman, William Jagust, Frank Jessen, Jason Karlawish, Enchi Liu, Jose Luis Molinuevo, Thomas Montine, Creighton Phelps, Katherine P. Rankin, Christopher C. Rowe, Philip Scheltens, Eric Siemers, Heather M. Snyder, Reisa Sperling, Cerise Elliott, Eliezer Masliah, Laurie Ryan, and Nina Silverberg. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*, 14(4):535–562, 2018.
- [42] Judith Jaeger. Digit symbol substitution test: the case for sensitivity over specificity in neuropsychological testing. *Journal of clinical psychopharmacology*, 38(5):513, 2018.
- [43] Manuel H Janeiro, Carlos G Ardanaz, Noemí Sola-Sevilla, Jinya Dong, María Cortés-Erice, Maite Solas, Elena Puerta, and María J Ramírez. Biomarkers in Alzheimer’s disease. *Advances in Laboratory Medicine/Avances en Medicina de Laboratorio*, 2(1):27–37, 2021.
- [44] Yejin Kim, Xiaoqian Jiang, Luca Giancardo, Danilo Pena, Avram S Bukhbinder, Albert Y Amran, and Paul E Schulz. Multimodal phenotyping of Alzheimer’s disease with longitudinal magnetic resonance imaging and cognitive function data. *Scientific reports*, 10(1):1–10, 2020.
- [45] Clara Loureiro, Camila García, Lila Adana, Tarquino Yacelga, Alberto Rodríguez Lorenzana, and Carolina Maruta. Uso del test de evaluación cognitiva de Montreal (MOCA) en América Latina: revisión sistemática. *Revista de neurología*, 66(12):1–10, 2018.
- [46] David A. Magezi. Linear mixed-effects models for within-participant psychology experiments: an introductory tutorial and free, graphical user interface (lmmgui). *Frontiers in Psychology*, 6, 2015.

- [47] Jamie K Manning, Carol A y Ducharme. Síndromes de demencia en el adulto mayor. In *Manual de evaluación en gerontología clínica*, pages 155–178. Elsevier, 2010.
- [48] Bentivoglio Marina and Grassi Zucconi Gigliola. *Cuando el cerebro envejece: mitos y certezas sobre un proceso universal (e inivetable)*. Emse Edapp, 2018.
- [49] Andrea M McGrattan, Eduwin Pakpahan, Mario Siervo, Devi Mohan, Daniel D Reidpath, Matthew Prina, Pascale Allotey, Yueping Zhu, Chen Shulin, Jennifer Yates, et al. Risk of conversion from mild cognitive impairment to dementia in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 8(1):e12267, 2022.
- [50] Schmidt Michael et al. *Rey auditory verbal learning test: A handbook*.
- [51] Golrokh Mirzaei and Hojjat Adeli. Machine learning techniques for diagnosis of alzheimer disease, mild cognitive disorder, and other types of dementia. *Biomedical Signal Processing and Control*, 72:103293, 2022.
- [52] John C Morris. The clinical dementia rating (cdr): Current version and. *Young*, 41:1588–1592, 1991.
- [53] Ziad S Nasreddine, Natalie A Phillips, Valérie Bédirian, Simon Charbonneau, Victor Whitehead, Isabelle Collin, Jeffrey L Cummings, and Howard Chertkow. The montreal cognitive assessment, moca: una breve herramienta de detección del deterioro cognitivo leve. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4):695–699, 2005.
- [54] Sergio Mu noz Collado. Las c'elulas gliales (neuroglias) del sistema nervioso: Qu'e son, tipos y funciones.
- [55] United Nations. Department of International Economic, United Nations. Department for Economic, Social Information, and Policy Analysis. World population prospects. 427, 2019.
- [56] Ya-Nan Ou, Wei Xu, Jie-Qiong Li, Yu Guo, Mei Cui, Ke-Liang Chen, Yu-Yuan Huang, Qiang Dong, Lan Tan, and Jin-Tai Yu. Fdg-pet as an independent biomarker for alzheimer's biological diagnosis: A longitudinal study. *Alzheimer's research & therapy*, 11(1):1–11, 2019.
- [57] Gil-Gregorio Pedro. *Neurodegeneración: Alzheimer, Parkinson y ELA*. Emse Edapp, 2018.
- [58] Inés Pereira. Freeview from freesurfer.
- [59] Mariana Angoa Pérez and Selva Rivas Arancibia. Estres oxidativo y neurodegeneración: causa o consecuencia. *Arch Neurocién (Mex)*, 12(1):45–54, 2007.
- [60] Carlos Platero. Categorical predictive and disease progression modeling in the early stage of alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Methods*, 2021.
- [61] Carlos Platero and M Carmen Tobar. Analisis de supervivencia longitudinal y comparacion de dos grupos para predecir la progresion del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de alzheimer. *Journal of Neuroscience Methods*, 341:108698, 2020.

- [62] Filezilla Project. Filezilla.
- [63] Putty.org. Putty.
- [64] Bharat R Rao, Sulantha Mathotaarachchi, and Michael Reitermann. Machine learning and artificial intelligence for alzheimer's disease.
- [65] Karen Ritchie. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2022.
- [66] Wilma G Rosen, Richard C Mohs, and Kenneth L Davis. Una nueva escala de calificación para la enfermedad de alzheimer. *La revista estadounidense de psiquiatría*, 1984.
- [67] RStudio.com. Rstudio.
- [68] Zhipei Sang, Keren Wang, Jianghong Dong, and Lei Tang. Alzheimer's disease: Updated multi-targets therapeutics are in clinical and in progress. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 238:114464, 2022.
- [69] Philip Scheltens, Bart De Strooper, Miia Kivipelto, Henne Holstege, Gael Chételat, Charlotte E Teunissen, Jeffrey Cummings, and Wiesje M van der Flier. Alzheimer's disease. *Lancet*, 397:1577–1590, 2021.
- [70] Merck Sharp and Dohme Corp. Manual msd para el usuario, marzo 2022.
- [71] Vicente Javier Escrig Sos, Jose Antonio Lluca Abella, Laura Granel Villach, and Manuel Bellver Oliver. Metaanálisis: una forma básica de entender e interpretar su evidencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 34(1):44–51, 2021.
- [72] Cinta Valls-Pedret, José Luis Molinuevo, and Lorena Rami. Diagnóstico precoz de la enfermedad de alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Revista de Neurología*, 2010.
- [73] Gilberto J Vizcaíno Salazar. Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Medicina y laboratorio*, 23(7-8):365–386, 2017.
- [74] Ronald E. Walpole, Raymond H. Myers, Sharon L. Myers, and Ye Keying. *Probabilidad y estadística para ingeniería y ciencias*. 2012.
- [75] Benzinger Wang Liang, Tammie L, Yi Su, Jon Christensen, Karl Friedrichsen, Patricia Aldea, Jonathan McConathy, Nigel J Cairns, Anne M Fagan, John C Morris, and otros. Evaluación de imágenes de tau en la estadificación de la enfermedad de alzheimer y revelando interacciones entre β -amiloide y tauopatía. *JAMA neurology*, 73(9):1070–1077, 2016.
- [76] weebly. Medidas de variabilidad, 2022.
- [77] Wikipedia. Esperanza condicional — wikipedia, la enciclopedia libre, 2020.
- [78] Xming. Xming x server.

- [79] Yu-Wan Yang, Kai-Cheng Hsu, Cheng-Yu Wei, Ray-Chang Tzeng, and Pai-Yi Chiu. Operational determination of subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and dementia using sum of boxes of the clinical dementia rating scale. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13:705782, 2021.
- [80] Tingting Zhang, Zanzan Zhao, Chao Zhang, Junjun Zhang, Zhenlan Jin, and Ling Li. Classification of early and late mild cognitive impairment using functional brain network of resting-state fmri. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 08 2019.