



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Desarrollo de modelos basados en imagen médica para la
predicción de Alzheimer a partir de medidas de
conectividad funcional

Trabajo Fin de Grado

Grado en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Gil Martínez, Laura

Tutor/a: Bosch Roig, Ignacio

Cotutor/a externo: BESER ROBLES, MARIA

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, María y Nacho, por guiarme en la elaboración de este trabajo. Gracias por vuestra implicación y por el tiempo que habéis invertido en mi aprendizaje. Gracias por hacer de esta una experiencia enriquecedora para mi desarrollo profesional.

A mi familia, por apoyarme durante el trayecto, ya que sin vosotros esto no sería posible. Quisiera agradecer especialmente a mis abuelos y a mi hermana. Gracias por confiar en mí siempre y por ayudarme a crecer.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa caracterizada por producir deterioro cognitivo en quienes la sufren. Actualmente, más de 55 millones de personas en todo el mundo padecen demencia, de las cuales entre un 60% y un 70% corresponden a casos de Alzheimer.

Las técnicas de imagen cerebral constituyen la principal vía diagnóstica de esta enfermedad, siendo la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética las más extendidas. No obstante, todavía no existen biomarcadores específicos de Alzheimer que puedan ser detectados en neuroimagen, lo que dificulta identificarlo en etapas tempranas.

Este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo principal la determinación de biomarcadores basados en conectividad funcional que permitan diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con deterioro cognitivo. Así mismo, se busca distinguir a aquellos que padecen enfermedad de Alzheimer de los que presentan deterioro cognitivo leve. Para obtener estos biomarcadores, se analiza la conectividad funcional de las redes de modo predeterminado y de otras regiones de interés en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer a partir de imágenes de resonancia magnética funcional con contraste BOLD. Las regiones han sido seleccionadas en base a estudios previos consultados.

Para realizarlo, se comenzó obteniendo un conjunto de imágenes funcionales y estructurales de resonancia magnética a partir de la base de datos de la iniciativa ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). La cohorte utilizada para este estudio estaba formada por pacientes con Alzheimer, controles sanos y pacientes con deterioro cognitivo leve, así como las variables demográficas correspondientes a las mismas. Se preparó la base de datos de manera que estuviera balanceada en cuanto al sexo, edad y estado cognitivo, para obtener resultados generalizables. A partir de la herramienta CONN de MatLab, se realizaron diferentes pasos de preprocesado y eliminación del ruido para asegurar una buena armonización, se realizó el análisis de conectividad funcional y se llevaron a cabo distintos análisis comparativos de la misma entre grupos. El tipo de análisis realizado fue entre regiones, con el fin de encontrar aquellas que estuvieran implicadas en conexiones con cambios de conectividad funcional.

Estos análisis presentaron diferencias de conectividad funcional entre las regiones en función del estado cognitivo. Por tanto, se comprobó que la conectividad funcional entre estas regiones puede ser utilizada como biomarcador para distinguir entre sujetos sanos, pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes con enfermedad de Alzheimer. Así mismo, se observaron diferencias en cuanto al sexo. Para todos los análisis se utilizó la edad como variable de confusión para obtener resultados fidedignos.

En conclusión, el uso de biomarcadores basados en conectividad funcional a partir de imagen médica es una herramienta prometedora que pretende agilizar y optimizar el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer; biomarcadores; conectividad funcional; deterioro cognitivo; redes de modo predeterminado; contraste BOLD; imágenes de resonancia magnética funcional; regiones de interés; análisis entre grupos; herramienta CONN

RESUM

La malaltia d'Alzheimer és una patologia neurodegenerativa caracteritzada per produir deterioració cognitiva en els qui la patixen. Actualment, més de 55 milions de persones a tot el món patixen demència, de les quals entre un 60% i un 70% corresponen a casos d'Alzheimer.

Les tècniques d'imatge cerebral constitueixen la principal via diagnòstica d'esta malaltia, sent la tomografia per emissió de positrons i la ressonància magnètica les més esteses. No obstant això, encara no existixen biomarcadors específics d'Alzheimer que puguen ser detectats en neuroimatge, la qual cosa dificulta identificar-ho en etapes primerenques.

Aquest Treball de Fi de Grau té com a objectiu principal la determinació de biomarcadors basats en connectivitat funcional que permeten diferenciar entre subjectes sans i pacients amb deterioració cognitiva. Així mateix, es busca distingir a aquells que patixen malaltia d'Alzheimer dels quals presenten deterioració cognitiva lleu. Per a obtindre aquestos biomarcadors, s'analitza la connectivitat funcional de les xarxes de mode predeterminat i d'altres regions d'interés en el desenvolupament de la malaltia d'Alzheimer a partir d'imatges de ressonància magnètica funcional amb contrast BOLD. Les regions han sigut seleccionades sobre la base dels estudis previs consultats.

Per a realitzar-ho, es va començar obtenint un conjunt d'imatges funcionals i estructurals de ressonància magnètica a partir de la base de dades de la iniciativa ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative). La cohort utilitzada per a aquest estudi estava formada per pacients amb Alzheimer, controls sans i pacients amb deterioració cognitiva lleu, així com les variables demogràfiques corresponents a estes. Es va preparar la base de dades de manera que estiguera balancejada quant al sexe, edat i estat cognitiu, per a obtindre resultats generalitzables. A partir de l'eina CONN de MatLab, es van realitzar diferents passos de preprocessament i eliminació del soroll per a assegurar una bona harmonització, es va realitzar l'anàlisi de connectivitat funcional i es van dur a terme diferents anàlisis comparatives de la mateixa entre grups. El tipus d'anàlisi realitzada va ser entre regions, amb la finalitat de trobar aquelles que estigueren implicades en connexions amb canvis de connectivitat funcional.

Aquestes anàlisis van presentar diferències de connectivitat funcional entre les regions en funció de l'estat cognitiu. Per tant, es va comprovar que la connectivitat funcional entre estes regions pot ser utilitzada com biomarcador per a distingir entre subjectes sans, pacients amb deterioració cognitiva lleu i pacients amb malaltia d'Alzheimer. Així mateix, es van observar diferències quant al sexe. Per a totes les anàlisis es va utilitzar l'edat com a variable de confusió per a obtindre resultats fidedignes.

En conclusió, l'ús de biomarcadors basats en connectivitat funcional a partir d'imatge mèdica és una eina prometedora que pretén agilitzar i optimitzar el diagnòstic primerenc de la malaltia d'Alzheimer.

Paraules clau:

Malaltia d'Alzheimer; biomarcadors; connectivitat funcional; deterioració cognitiva; xarxes de mode predeterminat; contrast BOLD; imatges de ressonància magnètica funcional; regions d'interés; anàlisi entre grups; eina CONN

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative pathology characterized by producing cognitive impairment in those who suffer from it. Currently, more than 55 million people around the world suffer from dementia, of which between 60% and 70% correspond to cases of Alzheimer's.

Brain imaging techniques constitute the main diagnostic method for this disease, with positron emission tomography and magnetic resonance imaging being the most widespread. However, there are still no specific Alzheimer's biomarkers that can be detected in neuroimaging, which makes it difficult to identify it in early stages.

The main objective of this Degree's Final Project is the determination of biomarkers based on functional connectivity that allow differentiation between healthy subjects and patients with cognitive impairment. Likewise, it seeks to distinguish those who suffer from Alzheimer's disease from those who present mild cognitive impairment. To obtain these biomarkers, the functional connectivity of the default mode networks and other regions of interest in the development of Alzheimer's disease is analyzed from functional magnetic resonance images with BOLD contrast. The regions have been selected based on previous studies consulted.

The first step was to obtain a set of functional and structural magnetic resonance images from the ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) database. The cohort used for this study was made up of patients with Alzheimer's, healthy controls and patients with mild cognitive impairment, as well as the demographic variables corresponding to them. The database was prepared so that it was balanced in terms of sex, age and cognitive state, to obtain generalizable results. Using MatLab's CONN tool, different preprocessing and noise elimination steps were carried out to ensure good harmonization. Also, functional connectivity analyses were made and several comparative analyses were done between groups. The type of analysis selected was between regions, in order to find those that were involved in connections with changes in functional connectivity.

These analyses presented differences in functional connectivity between regions depending on cognitive status. Therefore, it was proven that the functional connectivity between these regions can be used as a biomarker to distinguish between healthy subjects, patients with mild cognitive impairment, and patients with Alzheimer's disease. Likewise, differences were observed in terms of sex. For all analyses, age was used as a confounding variable to obtain reliable results.

In conclusion, the use of biomarkers based on functional connectivity from medical imaging is a promising tool that aims to speed up and optimize the early diagnosis of Alzheimer's disease.

Key words:

Alzheimer disease; biomarkers; functional connectivity; cognitive impairment; default mode networks; BOLD contrast; functional magnetic resonance imaging; regions of interest; analysis between groups; CONN tool

Índice general

PRIMERA PARTE. MEMORIA.....	8
1. Introducción.....	11
1.1. Descripción de la enfermedad de Alzheimer	11
1.1.1 Patogénesis de la enfermedad de Alzheimer	11
1.1.2 Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	12
1.2. Importancia de la neuroimagen en el diagnóstico de Alzheimer	14
1.2.1 Tomografía por emisión de positrones (PET)	14
1.2.2 Resonancia magnética (RM).....	15
1.3. Literatura previa sobre la extracción de biomarcadores de imagen en Alzheimer.....	17
1.3.1 Estudios basados en análisis metabólicos mediante PET.....	18
1.3.2 Estudios basados en volumetría por RM.....	19
1.3.3 Estudios basados en conectividad estructural mediante RM	19
1.3.4 Estudios basados en conectividad funcional mediante RM	20
1.4 Objetivos e hipótesis.....	22
2 Metodología y materiales	23
2.1 Materiales utilizados, base de datos y equipos hardware	23
2.2 Metodología empleada	24
2.2.1 Preparación de la base de datos	24
2.2.2 Preprocesamiento de las imágenes	26
2.2.3 Eliminación de ruido en las imágenes	31
2.2.4 Análisis de los datos	34
3 Resultados y discusión.....	40
3.1 Resultados de la eliminación del ruido de las imágenes.....	40
3.1.1 Configuración por defecto y aumento de componentes explicativas de los regresores de sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo	40
3.1.2 Implementaciones de las teorías Friston y Simult.....	42
3.1.3 Filtrado y expansión de los regresores.....	43
3.1.4 Uso de técnicas adicionales.....	43
3.2 Resultados del análisis de conectividad funcional y su discusión.....	48
3.2.1 Análisis 1: Comparación entre pacientes y controles. Uso de edad como covariable.	48
3.2.2 Análisis 2: Comparación entre pacientes con Alzheimer y pacientes con deterioro cognitivo leve. Uso de edad como covariable	52
3.2.3 Análisis 3: Comparación entre mujeres con Alzheimer y hombres con Alzheimer. Uso de edad como covariable	56
3.2.4 Análisis 4: Comparación entre mujeres con deterioro cognitivo leve y hombres con deterioro cognitivo leve. Uso de edad como covariable	58
3.2.5 Comparación de resultados con los obtenidos en estudios previos	60
4 Conclusiones	62
5. Bibliografía	63

SEGUNDA PARTE. PRESUPUESTO	69
6. Presupuesto	71
6.1 Cuadro de mano de obra	71
6.2 Cuadro de materiales	72
6.3 Cuadro de precios unitarios.....	73
6.4 Cuadro de precios descompuestos.....	74
6.5 Cuadro de mediciones.....	78
6.6 Cuadro de precios parciales.....	79
6.7 Presupuesto de ejecución por contrata.....	80

PRIMERA PARTE. MEMORIA

Índice de figuras

Figura 1. Representación esquematizada de la patogenia del Alzheimer.	12
Figura 2. Segmentación con código de color de las regiones de interés.	13
Figura 3. Ejemplo de PET-FDG de un sujeto con enfermedad de Alzheimer.	14
Figura 4. Ejemplo de PET amiloide de un sujeto con enfermedad de Alzheimer.	15
Figura 5. Imágenes de resonancia magnética estructural (izquierda) y resonancia magnética funcional (derecha) extraídas a modo de ejemplo de un mismo sujeto perteneciente a la base de datos empleada en la elaboración de este trabajo.	17
Figura 6. Gráfico de distribución de sujetos cognitivamente normales según sexo y edad.	25
Figura 7. Aplicación consecutiva de los tres primeros pasos del preprocesado, ejemplificada en un sujeto.	28
Figura 8. Aplicación de la segmentación directa y normalización al espacio MNI en la imagen funcional (izquierda) y en la estructural (derecha), ejemplificada en un sujeto.	29
Figura 9. Aplicación del suavizado funcional, ejemplificada en un sujeto.	30
Figura 10. Entorno de CONN para la configuración de la eliminación del ruido de las imágenes.	31
Figura 11. Configuración del tipo de análisis empleado. Ejemplo de análisis de red de modo por defecto junto con otras estructuras cerebrales de interés.	35
Figura 12. Creación de grupos de sujetos en función de sus condiciones. Ejemplo mostrado de la variable "Pacientes".	36
Figura 13. Gráfica FC de los resultados de eliminación de ruido por defecto.	41
Figura 14. Gráfica FC-QC global de los resultados de eliminación de ruido por defecto.	41
Figura 15. Gráfica FC de los resultados de eliminación de ruido con la configuración elegida.	47
Figura 16. Gráfica FC-QC global de los resultados de eliminación de ruido con la configuración seleccionada.	47
Figura 17. Matriz simétrica de los estadísticos de las diferencias de conectividad funcional entre los grupos pacientes y controles que resultaron significativas para las conexiones que se muestran.	49
Figura 18. Matriz simétrica de los estadísticos de las diferencias de conectividad funcional entre los grupos Alzheimer y deterioro cognitivo leve que resultaron significativas para las conexiones que se muestran.	53
Figura 19. Matriz simétrica de los estadísticos de las diferencias de conectividad funcional entre el grupo de mujeres con Alzheimer y el de hombres con Alzheimer que resultaron significativas para las conexiones que se muestran.	57
Figura 20. Matriz simétrica de los estadísticos de las diferencias de conectividad funcional entre el grupo de mujeres con deterioro cognitivo leve y el de hombres con deterioro cognitivo leve que resultaron significativas para las conexiones que se muestran.	59

Índice de tablas

Tabla 1. Información sobre parámetros de la base de datos balanceada. Edad expresada como media \pm desviación estándar, sexo expresado como % de mujeres / hombres.	25
Tabla 2. Coincidencia con la hipótesis nula desglosada en sus tres componentes para los diferentes casos de eliminación de ruido. Distribución de valores de conectividad funcional expresados como media \pm desviación estándar para todos los casos.	45
Tabla 3. Información sobre las conexiones entre regiones que presentaron diferencias significativas de conectividad funcional entre el grupo de pacientes y el grupo de controles.	48
Tabla 4. Información sobre las conexiones entre regiones que presentaron diferencias significativas de conectividad funcional entre el grupo de Alzheimer y el de DCL.....	52
Tabla 5. Información sobre las conexiones entre regiones que presentaron diferencias significativas de conectividad funcional entre el grupo de mujeres con AD y el de hombres con AD.....	56
Tabla 6. Información sobre las conexiones entre regiones que presentaron diferencias significativas de conectividad funcional entre el grupo de mujeres con MCI y el de hombres con MCI.	58

1. Introducción

1.1. Descripción de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa caracterizada por causar deterioro cognitivo progresivo en quienes la padecen. Esta degeneración a nivel cerebral se ve reflejada en aspectos como la pérdida de memoria, alteraciones conductuales o dificultades en el procesamiento cognitivo del lenguaje, entre otros. (Instituto Nacional sobre el Envejecimiento, 2023)

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) cifra el número de personas en todo el mundo que sufren demencia en 55 millones; de las cuáles se estima que entre un 60% y un 70% corresponden a casos de Alzheimer. La elevada prevalencia de esta enfermedad la sitúa como la séptima causa de defunción a nivel global. (World Health Organization, 2023)

1.1.1 Patogénesis de la enfermedad de Alzheimer

Según contemplan los estudios recientes, la patogénesis del Alzheimer se relaciona directamente con la formación de depósitos de péptido beta-amiloide (β A) entre las neuronas; así como con la acumulación excesiva de proteína tau en ciertas zonas del cerebro. La hipótesis más extendida resulta en que la segunda condición es una consecuencia de la primera. (Subramanian et al., 2020; Gra et al., 2002)

El péptido β A proviene de reacciones metabólicas de la proteína precursora del amiloide (PPA). Una parte de esta es fragmentada y procesada mediante secretasas que liberan un grupo carboxilo y forman el péptido beta-amiloide. Este compuesto resulta tóxico para las neuronas y genera atrofia en las células de la glía. Además, desencadena reacciones inflamatorias en el cerebro y muerte de neuronas colinérgicas. (Gra et al., 2002)

La proteína tau se considera una variante hiperfosforilada de la proteína de los microtúbulos, que se encuentra formando ovillos neurofibrilares en el citoplasma neuronal, siendo el número de estos un indicador directamente proporcional al grado de demencia. Estas estructuras se presentan también en otras patologías neurodegenerativas, diferenciándose cada una en el exón correspondiente a su isoforma. (Gra et al., 2002)

Respecto a la relación entre el péptido β A y la proteína tau, y la influencia de ambos en el desarrollo de la enfermedad, existen dos posibles hipótesis. La primera de ellas argumenta que la proteína tau podría elevar su concentración ante el daño oxidativo y la pérdida de neuronas corticales que produce el péptido beta-amiloide. De esta manera se formarían depósitos fibrilares de proteína tau, es decir, los ovillos neurofibrilares (Janeiro et al., 2021). La segunda hipótesis aduce que la fosforilación excesiva de la proteína tau, y su consiguiente deposición, es la causa de formación de los ovillos; y, por tanto, el desencadenante último de la enfermedad (Gra et al., 2002). La acumulación de péptido beta-amiloide y de proteína tau daña las conexiones neuronales de las regiones donde se ubican, produciendo pérdida de sustancia gris. Esto se traduce en un aumento de la atrofia de distintas áreas cerebrales (Gra et al., 2002). Las hipótesis explicadas pueden verse representadas esquemáticamente en la *Figura 1*.

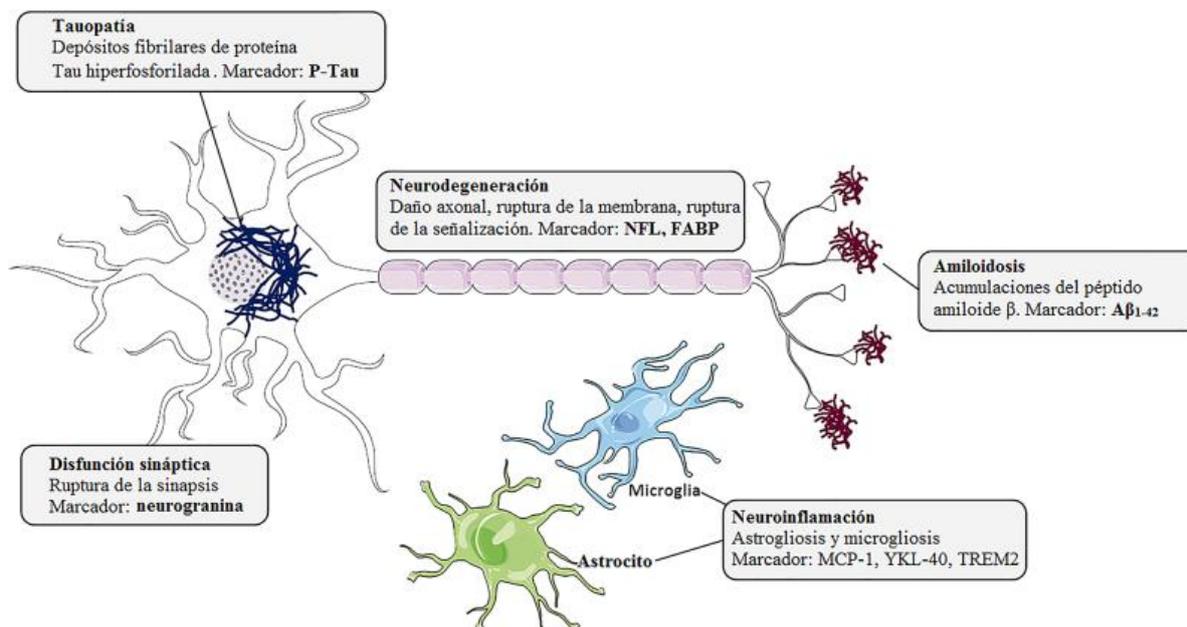


Figura 1. Representación esquematizada de la patogénesis del Alzheimer. (Janeiro et al., 2021)

1.1.2 Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

En la práctica clínica, se realizan test del estado cognitivo a los pacientes, cuyo objetivo es evaluar el nivel de deterioro cerebral. Estos resultados brindan información sobre el desarrollo y los efectos que genera en cada fase, permitiendo diagnosticar la enfermedad de Alzheimer. Puesto que es una patología degenerativa, los estados pueden evaluarse atendiendo a la pérdida progresiva de funciones. La clasificación actual consta de los siguientes grupos: cognitivamente normal (CN), deterioro cognitivo leve (DCL), y enfermedad de Alzheimer. Así mismo el DCL puede clasificarse en deterioro cognitivo leve temprano (DCLTe) y deterioro cognitivo leve tardío (DCLTa). (Subramanian et al., 2020)

El primer paso ante sospechas del desarrollo de la enfermedad es la evaluación del estado cognitivo mediante test como el Mini-Mental State Examination (MMSE) (Creavin et al., 2014) o el Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) Total Score (Musa et al., 2017). El primero de ellos, se basa en un sistema de puntaje, de manera que un resultado inferior al umbral de 24 (de los 30 puntos alcanzables) indica deterioro cognitivo. No obstante, la puntuación correspondiente a demencia no alerta necesariamente de que se deba a la enfermedad de Alzheimer, por lo que se necesitarán pruebas de imagen para confirmar un diagnóstico (Creavin et al., 2014). El segundo tipo de test mencionado, cuyo propósito es medir la gravedad de 12 síntomas neuropsiquiátricos característicos de la demencia, también es orientativo, pero no decisivo en el diagnóstico (Musa et al., 2017).

Por ello, ante indicios de deterioro cognitivo en los resultados de estos tests, es necesario realizar pruebas diagnósticas mediante neuroimagen. Las técnicas más extendidas para obtenerlas son la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas del inglés *Positron Emission Tomography*) y la resonancia magnética (RM), que se detallarán posteriormente. A partir de estas imágenes puede diagnosticarse Alzheimer cuando se observan estructuras cerebrales atrofiadas. No obstante, todavía

no se dispone de biomarcadores específicos de la enfermedad de Alzheimer, lo que dificulta el diagnóstico en etapas de demencia temprana (Rojas et al., 2016).

Entre las áreas que muestran atrofia cuando la enfermedad está presente, destacan regiones temporales, como el hipocampo; regiones prefrontales, y parietales (Subramanian et al., 2020). Por ello, en el presente trabajo se buscará estudiar la utilidad de los cambios funcionales que se producen en estas áreas para detectar signos tempranos de demencia. La ubicación de estas regiones de interés se representa en la *Figura 2*. A continuación, se detalla su importancia en el desarrollo de Alzheimer.

El hipocampo es una región ubicada en el lóbulo temporal medial que juega un papel fundamental en los procesos de aprendizaje y memoria. Su degradación, que ocurre cuando se depositan en él ovillos neurofibrilares, es el indicador más evidente de la transición entre un estado de deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer (Subramanian et al., 2020). Por su parte, las regiones prefrontales se relacionan con la conducta, la memoria episódica, la toma de decisiones, y la coordinación entre los pensamientos y la ejecución de acciones. Durante el inicio de la enfermedad, se producen cambios patológicos en esta área, que suponen un indicio temprano del desarrollo de esta (Subramanian et al., 2020). Por último, el lóbulo parietal también constituye un área relevante para estudiar la progresión del Alzheimer en el cerebro. Esto se debe, principalmente, a que en su región medial se encuentra el precúneo. Esta estructura, cuyo objetivo es integrar la información que llega al cerebro, muestra una significativa pérdida de sustancia gris ante procesos de deterioro cognitivo. (Subramanian et al., 2020)

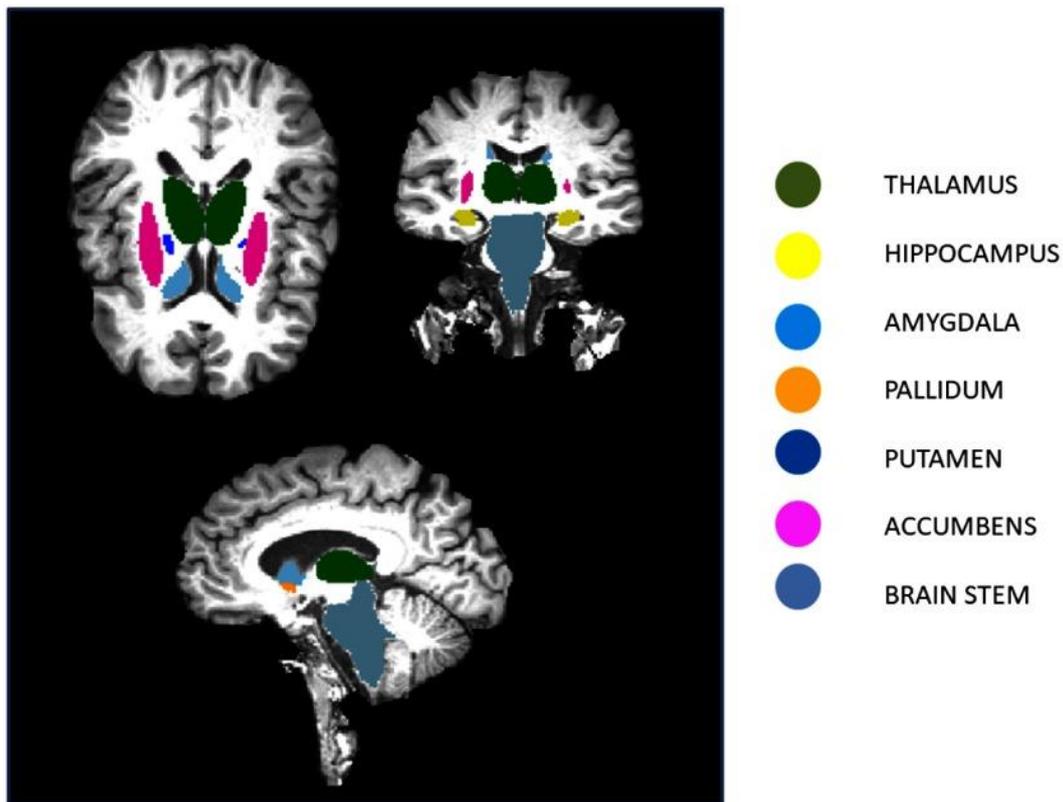


Figura 2. Segmentación con código de color de las regiones de interés. (Subramanian et al., 2020)

Las áreas explicadas trabajan de forma conjunta comunicándose entre sí y con otras regiones del cerebro para realizar una serie de funciones. La conexión entre ellas con este fin se denomina conectividad funcional. Esta se define como la actividad neuronal entre regiones espacialmente separadas que varía con respecto al tiempo. (Proal et al., 2011)

1.2. Importancia de la neuroimagen en el diagnóstico de Alzheimer

Actualmente existen distintas modalidades de neuroimagen que proporcionan información sobre la anatomía y la funcionalidad cerebral, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM). El uso de neuroimágenes es fundamental en el diagnóstico de Alzheimer y en el seguimiento de su progresión, puesto que aportan la información necesaria para detectar cambios cerebrales derivados de esta enfermedad. A continuación, se detalla el funcionamiento de las técnicas más relevantes para el diagnóstico de Alzheimer.

1.2.1 Tomografía por emisión de positrones (PET)

La técnica de imagen médica cerebral PET es la más utilizada para el diagnóstico de Alzheimer. Esta técnica posibilita extraer información de la funcionalidad a nivel molecular, lo que supone una herramienta valiosa para el diagnóstico de Alzheimer. Es útil especialmente para detectar signos de la enfermedad en etapas tempranas, cuando todavía no se han hecho evidentes a nivel estructural. Las modalidades de PET más empleadas para la detección de Alzheimer son PET-FDG (siendo FDG una abreviación de 18F-fluorodeoxiglucosa) y PET-amiloide (Arbizu et al., 2015). La diferencia entre ellas reside en el tipo de molécula que se quiere detectar, lo que determina el radiofármaco empleado como agente de contraste (Arbizu et al., 2015). Para medir la cantidad de contraste absorbido se emplea como biomarcador el Standard Uptake Value (SUV) (Kinahan y Fletcher, 2010).

El PET-FDG tiene como objetivo evaluar el metabolismo cerebral en base a la cantidad de glucosa presente en las distintas áreas cerebrales. Para ello, se inyecta al paciente moléculas de deoxiglucosa marcadas con 18F, que son captadas por las células para obtener energía para sus procesos metabólicos (Kato et al., 2016). En consecuencia a la desintegración del isótopo radiactivo, se generan fotones gamma que son captados por el PET. Estas zonas de radiación se observan en las imágenes extraídas, tal como se muestra en la *Figura 3*. La cantidad de radiación que se emite en cada área será proporcional a cuánto FDG fue absorbido en ella, lo que depende de su requerimiento metabólico. Así, se extrae información sobre el metabolismo de cada región. (Institute Of Physics, s.f.)

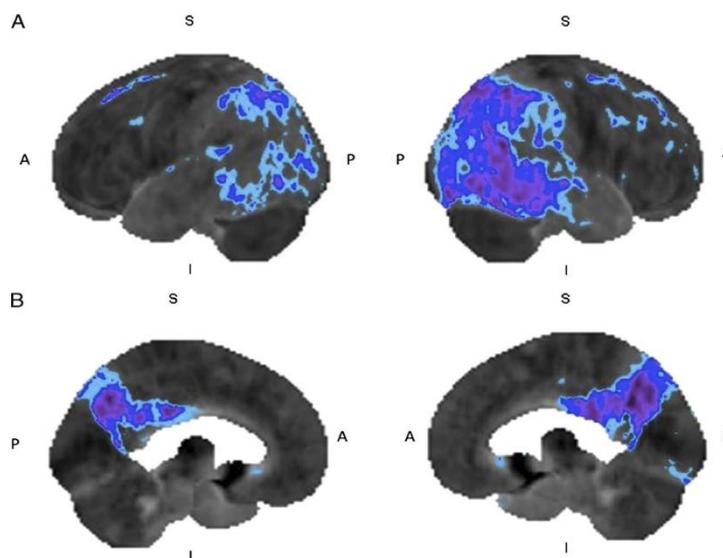


Figura 3. Ejemplo de PET-FDG de un sujeto con enfermedad de Alzheimer. (Marcus et al., 2014)

El PET-amiloide permite cuantificar la acumulación de placas amiloides en el cerebro. De manera análoga al anterior, en este tipo de adquisición se inyecta el radiofármaco pertinente con capacidad de unirse a los péptidos beta-amiloide que forman las placas, sirviendo como marcador de estos. De esta manera, pueden observarse en las imágenes adquiridas, tal como se muestra en el ejemplo de la *Figura 4*. Actualmente, existen distintos agentes de contraste para este fin. Al desintegrarse el isótopo genera una cantidad de radiación diferente en cada zona, dependiendo de la cantidad que había sido absorbida. Esta es recogida por el PET, y permite obtener imágenes de la distribución de placas amiloides en el cerebro. (Marcus et al., 2014)

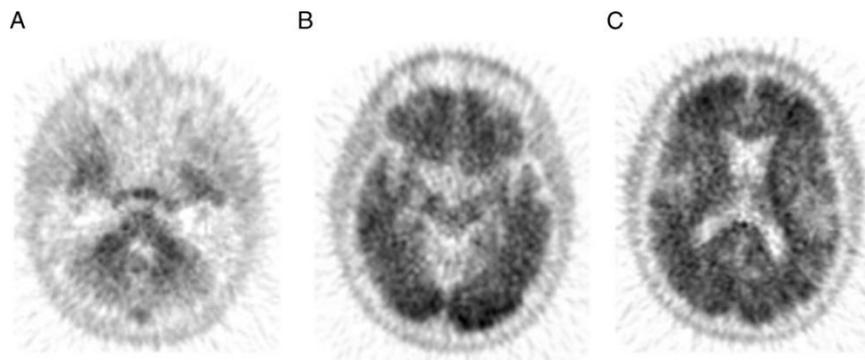


Figura 4. Ejemplo de PET amiloide de un sujeto con enfermedad de Alzheimer. (Marcus et al., 2014)

1.2.2 Resonancia magnética (RM)

Las imágenes de resonancia magnética proporcionan información anatómica de los tejidos biológicos, obteniendo distintos cortes que conforman su volumen. Para la obtención de las imágenes, se aplica un campo magnético externo que interacciona con los protones de hidrógeno contenidos en el agua de los tejidos biológicos. De esta forma, el momento angular (espín) de cada protón se alinea con la dirección del campo. Al retirarlo, los espines vuelven a su posición natural en un proceso llamado relajación, que puede ser de dos tipos: longitudinal (T1) o transversal (T2). La resonancia magnética es una técnica inocua, en la que el tiempo y la energía de la interacción son las características diferenciales entre tejidos. (National Institute Of Biomedical Imaging And Bioengineering, s.f.)

La resonancia magnética es especialmente útil para detectar los tejidos blandos, por lo que sirve para diagnosticar patologías en ellos, y para el seguimiento del tratamiento requerido. Esta técnica permite una mejor visualización del cerebro, la médula espinal y los nervios, respecto a otras técnicas de adquisición de neuroimagen (National Institute Of Biomedical Imaging And Bioengineering, s.f.). Las modalidades de resonancia magnética empleadas en este trabajo fueron la estructural y la funcional. En la *Figura 5* se puede observar un ejemplo de cada una para un sujeto. A continuación, se detallan ambas modalidades.

1.2.2.1 Resonancia magnética estructural (DTI)

En la relajación longitudinal (ponderación T1), los espines pasan de una posición antiparalela respecto del campo, a su posición paralela inicial. La variable T1 es el tiempo que tarda en realizarse este proceso, que será característico de las propiedades magnéticas del medio. Por ello, la cuantificación de la T1 se usa para identificar los distintos tipos de tejido en el cerebro, que son la sustancia blanca,

la sustancia gris y el líquido cefalorraquídeo. Creando un mapeo de los valores de T1, puede verse qué tipo de tejido está presente en cada zona cerebral. (Armony et al., 2012)

La T2 mide el tiempo de alineación de los espines con la dirección del campo magnético. A diferencia de la T1, este tipo de relajación tiene en cuenta el movimiento de precesión. La modalidad T1 es más adecuada para detectar tejidos de mayor densidad, mientras que la T2 se emplea en el estudio de sustancias de densidades similares a los líquidos o en el diagnóstico de alteraciones como los tumores. Puesto que en el presente trabajo se analiza la conectividad funcional entre redes neuronales, que se encuentran en la sustancia gris, se emplearán imágenes estructurales de tipo T1. (Armony et al., 2012)

1.2.2.2 Resonancia magnética funcional (fMRI)

La adquisición de imágenes de resonancia magnética funcional se basa en los mismos principios explicados para la resonancia magnética estructural. No obstante, la funcional sigue un protocolo diferente de adquisición, ya que todos los cortes son obtenidos varias veces en distintos momentos de tiempo. Cada barrido que se realiza de todos los cortes que forman el volumen recibe el nombre de dinámico, de manera que al finalizar uno comienza otro. Esto permite tener imágenes de cada corte en distintos momentos de tiempo, formando así una secuencia de los cambios que se van produciendo en los tejidos. La resonancia magnética funcional permite evaluar la evolución de la concentración de oxígeno respecto del tiempo. De esta manera, se obtiene la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD, del inglés *Blood Oxygen Level Dependent*). (Armony et al., 2012)

El estudio de la funcionalidad a partir de la señal BOLD se basa en los fundamentos hemodinámicos que relacionan la actividad cerebral con la concentración de oxígeno en las zonas que la realizan. Cuando se efectúa una tarea, las neuronas requieren un mayor aporte energético, por lo que aumenta en ellas la demanda de oxígeno. Por ello, a partir de la señal BOLD, se puede determinar cuáles son las áreas que están implicadas en una actividad y cómo evoluciona su participación en el desarrollo de esta (Armony et al., 2012). Para que la presencia de oxígeno se haga visible en las imágenes de resonancia magnética funcional se utiliza un agente de contraste.

En el cumplimiento de los requerimientos energéticos neuronales, es fundamental la hemoglobina, que es la proteína presente en los glóbulos rojos encargada del transporte de oxígeno. En función de la cantidad que porte de este en cada momento, puede tratarse de oxihemoglobina (carga alta de oxígeno) o de deoxihemoglobina (carga baja de oxígeno). Por tanto, ante una demanda energética en un área, aumentará la concentración de oxihemoglobina y disminuirá la de deoxihemoglobina (Armony et al., 2012). Cabe destacar que la hemoglobina ve alteradas sus propiedades magnéticas en función de su unión al oxígeno; siendo diamagnética en su forma de oxihemoglobina, y paramagnética cuando se trata de deoxihemoglobina. La segunda es la que tiene capacidad de alinearse con el campo magnético y llevar a cabo el proceso explicado anteriormente para adquirir las imágenes de fMRI (Armony et al., 2012). Por tanto, la deoxihemoglobina actuará como agente de contraste endógeno para obtener la señal BOLD. Las variaciones de esta podrán observarse a lo largo de la secuencia de imágenes de resonancia magnética funcional.

Cabe destacar que la fMRI presenta ciertas ventajas en el diagnóstico de patologías cerebrales frente a la resonancia magnética convencional. La principal de ellas reside en extraer la secuencia en el tiempo de la activación de distintas áreas cerebrales. Además de ser una técnica no invasiva, proporciona una resolución espacial superior a la que se tendría en la resonancia magnética convencional, creando mapeados espaciales de la evolución temporal de la actividad (Rosales, 2003). Por tanto, será de gran utilidad para detectar si existen alteraciones en regiones clave para el desarrollo de Alzheimer, lo que se refleja en cambios en la actividad en reposo.

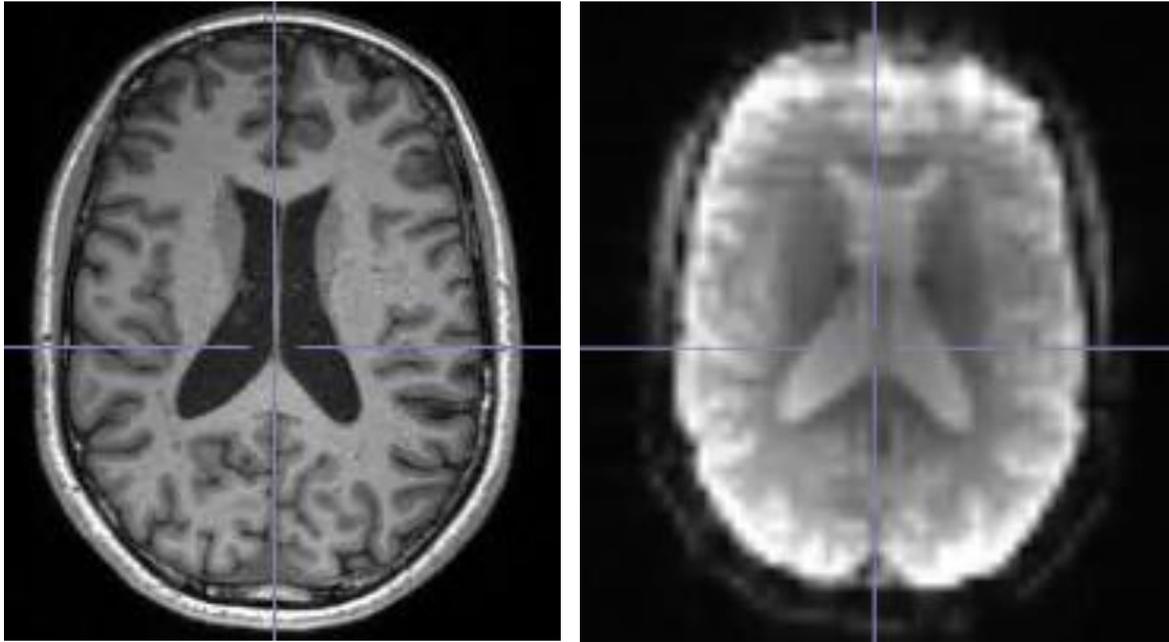


Figura 5. Imágenes de resonancia magnética estructural (izquierda) y resonancia magnética funcional (derecha) extraídas a modo de ejemplo de un mismo sujeto perteneciente a la base de datos empleada en la elaboración de este trabajo.

1.3. Literatura previa sobre la extracción de biomarcadores de imagen en Alzheimer

Diversas investigaciones sobre el diagnóstico de Alzheimer por neuroimagen han tratado de encontrar biomarcadores específicos para su detección temprana empleando diferentes técnicas de neuroimagen. No obstante, en la actualidad no existe uno específico para el diagnóstico de esta patología.

En cuanto a los biomarcadores funcionales, se han encontrado estudios sobre la conectividad funcional en reposo entre áreas cerebrales que avalan la existencia de las redes de modo predeterminado (DMN, por sus siglas del inglés *Default Mode Network*). Además, hay regiones afectadas por el Alzheimer que resultan de interés para evaluar los efectos de la enfermedad. Para ello, se emplean imágenes de resonancia magnética funcional y estructural, y se analizan las regiones que se ven afectadas en estados de deterioro cognitivo y en la enfermedad de Alzheimer.

Así mismo, se han revisado estudios que han empleado como técnica de neuroimagen la tomografía por emisión de positrones (PET), que cuantifica la absorción de un agente de contraste. En cuanto a los estudios de resonancia magnética estructural, se han revisado aquellos que se centran en la volumetría como biomarcador estructural, que hace uso de herramientas avanzadas de postprocesado y constituye un método semiautomático. La volumetría puede aplicarse en base a regiones de interés o vóxel a vóxel, por lo que se busca literatura sobre ambos casos. Finalmente, se realiza una revisión bibliográfica de investigaciones sobre conectividad funcional ante distintos estados cognitivos, lo que corresponde al objeto de estudio de este trabajo.

A continuación, se detalla esta revisión bibliográfica de publicaciones científicas en que se ha utilizado la volumetría para el análisis de datos obtenidos por distintas técnicas de imagen, como el PET-TAC o la resonancia magnética. Se analizarán los resultados obtenidos de las investigaciones a las que hacen

referencia, que están orientadas hacia el estudio de la conectividad funcional y la actividad cerebral, ante distintos estados cognitivos.

1.3.1 Estudios basados en análisis metabólicos mediante PET

En el estudio “Cambios dinámicos en las imágenes de PET-amiloide y PET-FDG en diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer” se empleó la tomografía por emisión de positrones para adquirir imágenes que reflejan los cambios metabólicos cerebrales en las distintas etapas del Alzheimer. En el estudio participaron sujetos con deterioro cognitivo leve, Alzheimer y controles. Para cada uno, se tomaron imágenes PET de ambas modalidades en tres momentos temporales, con diferencia de 2 y 3 años. Para cada paciente y modalidad se hizo el registro de sus imágenes. (Kadir et al., 2012)

Los resultados basados en el PET-amiloide mostraron que hay un aumento significativo de las placas amiloides en el cerebro en el estado de deterioro cognitivo leve temprano. Estos niveles se estabilizan en la enfermedad de Alzheimer. Los resultados obtenidos mediante el PET-FDG apuntaron a una disminución del metabolismo de la glucosa en el cerebro desde la fase temprana de deterioro cognitivo. No obstante, es en la fase de enfermedad de Alzheimer cuando este decremento se vuelve significativo y conlleva la disminución de la función cognitiva. Estos cambios dinámicos metabólicos se detectaron en las regiones de interés: corteza parietal, temporal y frontal; y el cíngulo. (Kadir et al., 2012)

Otro estudio en que se empleó la técnica PET es “Concordancia entre la PET cerebral con 18F-FDG y los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer”. En él se evalúa el hipometabolismo en la zona cortical posterior mediante PET-FDG. Por otra parte, se analiza en el líquido cefalorraquídeo la acumulación de péptidos que forman las placas amiloides y la alteración de la proteína tau fosforilada. A diferencia del estudio anterior, se obtienen estos biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo por punción abdominal, puesto que los radiofármacos para PET-amiloide son costosos. Se evalúa la eficacia de esta metodología junto con el PET-FDG. (Rubí et al., 2018)

Los resultados mostraron que la concordancia de ambas aporta información complementaria útil para el diagnóstico de Alzheimer. Pese a que la obtención del líquido cefalorraquídeo es invasiva, se comprueba que el diagnóstico de biomarcadores en él sirve para, junto con el PET-FDG, distinguir el Alzheimer de otras enfermedades neurodegenerativas. Al igual que en el anterior estudio mencionado, existen casos que se detectan mediante ambas técnicas, pero otros que solamente se hacen evidentes en una de ellas, lo que reafirma la utilidad de analizar metabólicamente tanto los niveles de glucosa como los de la proteína tau y placas amiloides. (Rubí et al., 2018)

Por último, se estudia la relación coste-efectividad de la técnica PET mediante el artículo “Evaluación de la demencia temprana con y sin evaluación del metabolismo cerebral regional por PET: una comparación de los costos previstos y beneficios”. En él se comparan los costes del diagnóstico de Alzheimer mediante PET, con los producidos por otras técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética. El PET permitió la detección de indicios de Alzheimer en estados tempranos; sin embargo, sus costes son más elevados que los de la resonancia magnética. Esta última también está ampliamente recomendada para el diagnóstico de Alzheimer; no obstante, es necesario todavía establecer biomarcadores específicos que puedan detectarse en este tipo de prueba. (Silverman et al., 2002)

1.3.2 Estudios basados en volumetría por RM

En el estudio “Volumetría cerebral como método de imagen en pacientes con déficit cognitivo” se hizo uso de técnicas volumétricas para el postprocesado de imágenes de resonancia magnética T1. El objetivo de esta investigación consistió en encontrar relaciones estructurales entre el volumen de regiones cerebrales y el estado de deterioro cognitivo. Para ello, se hizo uso de imágenes médicas de sujetos con deterioro cognitivo leve y de sujetos control, con el fin de comparar los resultados. La metodología empleada incluyó el uso del *software* FreeSurfer, que es un sistema semiautomático capaz de segmentar las imágenes y realizar el análisis volumétrico de las estructuras cerebrales. Posteriormente, se realizó un análisis estadístico de los resultados. (Velásquez et al., 2017)

Los resultados determinaron que existe una disminución del volumen del hipocampo significativamente mayor en pacientes con deterioro cognitivo, respecto a la que se da en sujetos sanos a consecuencia de la edad. Así mismo, el sistema límbico, constituido por el hipocampo, la amígdala y las cortezas entorrinal y perirrinal; se vio atrofiado a causa de la pérdida de sustancia gris. También el tálamo, los ganglios basales, el núcleo caudado y el putamen, disminuyeron su volumen en los casos de deterioro cognitivo leve. Esto demuestra que el daño neuronal causado por la enfermedad de Alzheimer abarca tejido cerebral profundo. (Velásquez et al., 2017)

Otro estudio de interés de temática relacionada es “Morfometría y Volumetría Cerebral Automática. Uso de SPM en pacientes con deterioro cognitivo”, en el que se emplearon técnicas de morfometría basada en vóxel para preprocesar las imágenes de resonancia magnética T1 del estudio. Los sujetos, a diferencia del estudio anterior, incluyeron pacientes con Alzheimer, casos de deterioro cognitivo leve y controles. Además, se tomaron tres pruebas de los mismos sujetos para estudiar su evolución, con una diferencia de un año entre ellas. Respecto a la metodología, se creó un *software* automático capaz de procesar las imágenes, basándose en mapeo paramétrico estadístico. En este caso, se realizó la clasificación a nivel de vóxel; mientras que en el estudio anterior se segmentó el volumen cerebral en regiones de interés. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico del procesado obtenido. (Cutanda et al., 2015)

Los resultados probaron que el *software* creado en este estudio es útil para la segmentación automática de imágenes cerebrales, no requiriendo intervención de profesionales en el procesado y mejorando el correregistro. Las conclusiones extraídas corroboran la existencia de atrofia en el lóbulo temporal, el córtex parietal y el cíngulo posterior en estados de deterioro cognitivo. También apoya, como el estudio anterior, que hay una pérdida progresiva de sustancia gris en la enfermedad de Alzheimer. (Cutanda et al., 2015)

1.3.3 Estudios basados en conectividad estructural mediante RM

La investigación en que se basa el artículo “Conectividad estructural de la red de modo predeterminado y cognición en la enfermedad de Alzheimer” caracteriza la relación entre el funcionamiento de las redes neuronales por defecto y su conectividad estructural subyacente. Se obtuvo la anatomía de estas redes mediante tractografía a partir de imágenes de resonancia magnética T1 y T2. Las regiones de interés fueron el cíngulo, el hipocampo, la corteza parietal y el encéfalo. La difusión del contraste en estas zonas se relacionó con el deterioro cognitivo en ellas. Además, se concluyó que la pérdida de sustancia blanca, encargada de la unión de la sustancia gris, llevaría a una desconexión funcional entre regiones cerebrales, aislando áreas relevantes como el hipocampo. (Weiler et al., 2014)

1.3.4 Estudios basados en conectividad funcional mediante RM

En el artículo basado en la investigación “Conectividad funcional en adultos mayores a partir de resonancia magnética funcional como un posible indicador para la enfermedad de Alzheimer” se estudia la sincronidad de la actividad cerebral entre regiones como biomarcador de Alzheimer. Para evaluarla se empleó resonancia magnética funcional en reposo, que posibilita estudiar la organización de las redes neuronales por defecto. Utilizando MatLab y FreeSurfer, se analizó la correlación temporal de la señal BOLD en cada vóxel de las regiones de interés. Así, se extrajeron patrones de conectividad en pacientes cognitivamente normales, con deterioro cognitivo leve y con enfermedad de Alzheimer. (Suárez-Revelo et al., 2014)

Los resultados mostraron que la progresiva desconexión funcional entre áreas incrementa cuando aumenta el deterioro cognitivo. Este hecho se evidenció principalmente entre el hipocampo y el cíngulo posterior. Así mismo, este deterioro es significativamente mayor en pacientes con Alzheimer que en los de deterioro temprano y cognitivamente normales. Estas conclusiones son congruentes con los estudios comentados anteriormente que empleaban distinta modalidad de neuroimagen o de análisis de conectividad. (Suárez-Revelo et al., 2014)

Otro estudio de esta índole es “Identificando alteraciones de la conectividad funcional cerebral durante diferentes etapas de la enfermedad de Alzheimer” en el que se buscó evaluar las alteraciones de la red de modo por defecto en los distintos niveles del desarrollo de la enfermedad. Se comprobó que en esta red se producen cambios más evidentes en las etapas iniciales, lo que puede ser un marcador temprano para el diagnóstico. La región donde se manifestaron las primeras alteraciones fue el cíngulo, seguido en etapas posteriores por la corteza medial superior frontal. Se concluyó que la mejor manera de detectar los cambios en la conectividad es compararla entre las diferentes etapas. (Ahmadi et al., 2020)

Por último, se analiza la importancia de la conectividad funcional y su relación con la estructural mediante la publicación “Estudio sobre cambios de atrofia estructural y medidas de conectividad funcional en la enfermedad de Alzheimer”. En él se utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional en reposo y sus correspondientes imágenes estructurales T1. Las imágenes fueron analizadas mediante el *software* CONN y SPM. Se eligieron regiones de interés que están involucradas en las redes neuronales por defecto. En concordancia con los artículos mencionados, las regiones fueron: el precúneo, la corteza cingulada posterior, la corteza prefrontal medial, el lóbulo parietal inferior y la corteza temporal lateral y medial. Se calculó la correlación entre ellas para obtener las relaciones de conectividad funcional. También se obtuvo la atrofia estructural cerebral. (Subramanian et al., 2020)

Los resultados estructurales mostraron una disminución del tamaño de las estructuras límbicas (tálamo e hipocampo) en los sujetos con deterioro cognitivo leve y Alzheimer. La amígdala no se vio reducida significativamente. Se argumenta que la morfometría por sí sola presenta carencias para el diagnóstico. Los resultados funcionales sostienen, en contraposición a otros estudios, que hay un aumento de conectividad dentro de la red de modo predeterminado en pacientes con Alzheimer, lo que podría deberse a mecanismos compensatorios o a la acción metabólica de las placas amiloides. No obstante, se detectaron alteraciones en los patrones de conectividad en los sujetos con deterioro cognitivo (temprano y tardío) y con Alzheimer. (Subramanian et al., 2020)

La revisión bibliográfica de estos estudios sobre conectividad funcional coincide en la defensa del análisis de esta para el diagnóstico de Alzheimer. Aportando información complementaria al estudio estructural, el análisis funcional mejora los resultados para la detección temprana y la estadificación clínica de pacientes con deterioro cognitivo leve (temprano y tardío) y enfermedad de Alzheimer. Los

artículos también coinciden en la necesidad de continuar investigando en biomarcadores específicos que permitan detectarlo de manera temprana, puesto que hoy en día no existe ninguno establecido para el diagnóstico.

Los estudios apuntan a que existe una conectividad intrínseca entre ciertas áreas cuando una persona permanece en reposo. Anteriormente, esta actividad se había despreciado como ruido a la hora de realizar estudios de la funcionalidad cerebral. Sin embargo, se ha probado que esta sincronización se presenta en forma de patrones consistentes, invariantes con los estados cognitivos, y que conforma la denominada red de modo predeterminado (Subramanian et al., 2020). Esta red hace referencia a la conectividad entre áreas incluso cuando no se está realizando ninguna tarea. Es por ello que la manera óptima de estudiar la conectividad de la red de modo predeterminado es obteniendo las imágenes en estado de reposo. Por tanto, en este trabajo se emplean imágenes adquiridas mediante la modalidad de resonancia magnética funcional en reposo.

1.4 Objetivos e hipótesis

Los objetivos de la elaboración del presente trabajo se recogen a continuación:

Objetivo principal:

Determinar biomarcadores basados en conectividad funcional que permitan diferenciar entre sujetos sanos y pacientes con deterioro cognitivo. Realizarlo mediante el estudio de la conectividad funcional de las redes de modo predeterminado y de otras regiones involucradas en el desarrollo de Alzheimer, empleando contraste BOLD en imágenes de resonancia magnética funcional en reposo.

Objetivos secundarios:

- Determinar biomarcadores basados en conectividad funcional que permitan diferenciar entre pacientes con deterioro cognitivo leve y Alzheimer.
- Evaluar los cambios de actividad en reposo que avisen de alteraciones significativas en las regiones clave para el desarrollo de Alzheimer.
- Optimizar el preprocesado de las imágenes de resonancia magnética para poder realizar el análisis de conectividad funcional.
- Determinar el efecto de la edad en la conectividad funcional en reposo.

La hipótesis de este trabajo es la existencia de una conectividad funcional alterada en los sujetos que presentan deterioro cognitivo frente a los sujetos sanos.

2 Metodología y materiales

2.1 Materiales utilizados, base de datos y equipos hardware

Para la realización del presente trabajo, se ha empleado una base de datos en que se recogen imágenes médicas cerebrales de 359 pacientes. Estos datos han sido descargados del repositorio ADNI (Petersen et al., 2010) (de sus siglas en inglés Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), cuya plataforma web posibilita el acceso a los resultados de estudios científicos. Las imágenes que proporciona, recogidas en ensayos clínicos, responden a pacientes de diversos estados: cognitivamente normal (CN), deterioro cognitivo leve temprano (DCLTe), deterioro cognitivo leve tardío (DCLTa) y enfermedad de Alzheimer; de manera que hace posible el estudio de la evolución de la enfermedad. Para el presente proyecto, se han utilizado imágenes de ADNI con el objetivo de obtener biomarcadores de conectividad funcional útiles en la predicción del deterioro cognitivo.

Respecto a la estructura de la base de datos, estos han sido organizados en ficheros. Para cada paciente se tienen dos secuencias procedentes de diferentes equipos de resonancia magnética SIEMENS con una intensidad de campo de 3.0 Tesla, cuyos parámetros de adquisición se detallan a continuación:

- *Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo* (MPRAGE) con plano sagital, ponderación T1, grosor de corte de 1.0 mm, matriz Z de 208x208, tipo de adquisición 3D.
- Resonancia funcional en estado de reposo (rsfMRI) axial con los ojos abiertos. El grosor del corte fue de 3.4 mm, y los tiempos de eco (TE) y repetición (TR) fueron de 30.0 ms y 3000.0 ms, respectivamente.

Las imágenes seleccionadas han sido tomadas en estado de reposo, puesto que se busca estudiar las redes neuronales por defecto para encontrar biomarcadores en ellas de la evolución de la enfermedad de Alzheimer.

Respecto al *hardware* empleado, se requiere un procesador rápido cuando se va a trabajar con un gran número de datos para evitar grandes tiempos de demora en el *software* empleado. Así mismo, también se necesita un disco interno con memoria suficiente para almacenar la base de datos. Los casos que figuran en ella fueron seleccionados y almacenados en un disco duro externo de 2TB, dado que tenían un peso de 468 GB. Dicho disco se empleó para pasar los datos a un ordenador con un procesador de tipo i7, disco interno de 3 TB y una GPU. Teniendo en cuenta el volumen de datos, y siendo necesario también guardar los resultados y pasos intermedios obtenidos, se comprobó que este equipo cumple los requisitos de velocidad de procesamiento y almacenamiento. Dicha comprobación se realizó utilizando un caso como ejemplo para analizar los tiempos de demora y el espacio que ocupa su procesamiento y análisis.

Para facilitar el acceso a este equipo, perteneciente al Instituto de Telecomunicaciones y Aplicaciones Multimedia (iTEAM) de la Universidad Politécnica de Valencia (UPV), se estableció una conexión VPN, así como un usuario para permitir el acceso remoto. De esta manera, pudo emplearse también desde el Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) del hospital La Fe, para el desarrollo del presente proyecto.

2.2 Metodología empleada

Las imágenes descargadas de ADNI están en el formato DICOM, empleado como estándar de almacenamiento de imagen médica. Puesto que este formato requiere mayor almacenamiento y precisa de un gran volumen de archivos, se transformó la base de datos a formato NIFTI, compatible con el *software* CONN que se utilizó. Para realizar la conversión de DICOM a NIFTI se empleó el programa MRicroGL. Esta herramienta añade ambos archivos NIFTI, el de la modalidad fMRI y el de la T1, a la carpeta del paciente al que corresponden. Así mismo, es una herramienta útil para visualizar las imágenes tras ser procesadas mediante el *software* CONN. El programa MRicroGL fue descargado mediante la página web NeuroImaging Tools and Resources Collaboratory (NITRC).

El acondicionamiento de la base de datos tiene como objetivo garantizar que su posterior análisis sea óptimo y haga posible la obtención de resultados de calidad. Para ello, se realiza un balanceo de la base datos, el preprocesado de las imágenes y la eliminación del ruido. Seguidamente, se detallarán estos métodos.

2.2.1 Preparación de la base de datos

En primer lugar, se descargó desde ADNI un conjunto de imágenes estructurales y funcionales de 359 sujetos. Estas fueron transformadas de formato DICOM a NIFTI mediante el *software* MRicroGL, ya que requiere menor almacenamiento y obtiene un único archivo por modalidad de imagen y paciente, lo que facilita el manejo de los datos.

Así mismo, se obtuvo la base de datos en formato Excel de los sujetos cuyas imágenes se van a emplear. En ella aparece el identificador de cada sujeto junto con información sobre sus variables de interés (edad, sexo y estado cognitivo) y sobre las imágenes que se le han realizado. De esta manera, se observó que algunos pacientes tenían dos pruebas de la misma modalidad. Mediante el identificador, se buscaron individualmente estos casos en la carpeta que contiene las imágenes, y se visualizaron ambas para elegir la mejor de ellas. Se comprobó que la segunda era la que presentaba mejor calidad, lo que apunta a que se habrían realizado dos pruebas de una modalidad por problemas en la primera adquisición, como puede ser el movimiento del paciente.

A continuación, se obtuvieron gráficos que ayudaron a caracterizar la base de datos. La finalidad de este paso es obtener unas muestras balanceadas en lo que respecta a las variables edad, sexo y estado cognitivo. De esta manera, la influencia de cada conjunto de características se verá representada en el estudio equitativamente, lo que aportará generalizabilidad a los resultados.

La información de estas variables para cada sujeto se recoge en un Excel. Este permite seleccionar, mediante un desplegable, a aquellos sujetos que cumplan una o más características. Esto se utilizó en primer lugar para conocer el número de casos correspondientes a cada estado cognitivo. La base de datos cuenta con un total de 214 sujetos cognitivamente normales, 104 con deterioro cognitivo leve, y 41 con enfermedad de Alzheimer. Para tener un balance entre los sujetos con deterioro cognitivo o Alzheimer, y los de control, se decidió reducir el número de estos últimos. A partir de la base de datos, se obtuvieron distintos gráficos en Excel para estudiar la distribución de las variables sexo y edad en los sujetos cognitivamente normales. De esta forma, se buscó que las combinaciones existentes de estas dos variables se vean representadas.

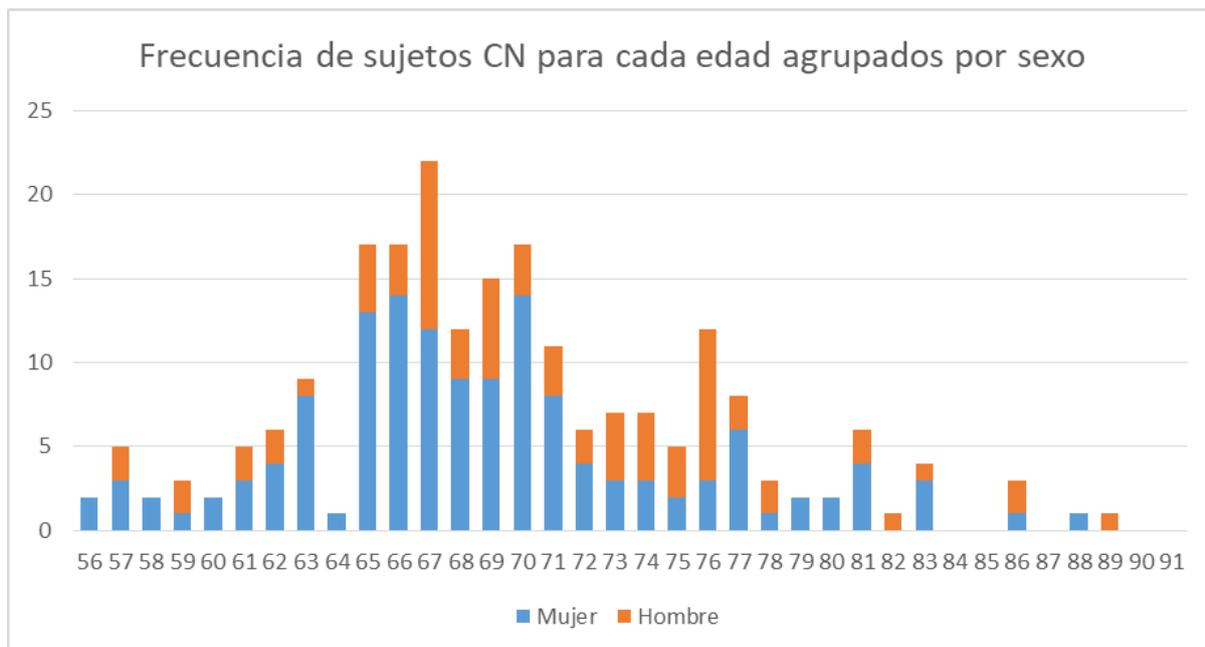


Figura 6. Gráfico de distribución de sujetos cognitivamente normales según sexo y edad.

A partir del gráfico de la *Figura 6* puede observarse cuáles son los grupos con mayor representación de edad y sexo. Se eligen aquellos cuyas edades son más frecuentes, y se equilibra el número de individuos de ambos sexos para obtener una base de datos balanceada. En base a este criterio, se eliminaron de la base de datos un total de 74 sujetos cognitivamente normales. Además, al visualizar la base de datos cargada en el entorno CONN, se detectó que el archivo funcional de uno de los sujetos con DCL no podía visualizarse por algún fallo en la adquisición, por lo que se eliminó también de la base al no poder analizarlo.

Tras realizar el balanceo de la base de datos y cargarla en el entorno CONN para la comprobación de sus imágenes, se actualizó el archivo Excel que contiene la información sobre los pacientes. A partir de él, se caracterizó el conjunto de datos utilizados en este estudio. Se obtuvo, para cada estado cognitivo, la media y desviación típica de la edad de los sujetos, y la frecuencia de mujeres y hombres. Estos datos se representan en la *Tabla 1*.

Tabla 1. Información sobre parámetros de la base de datos balanceada. Edad expresada como media \pm desviación estándar, sexo expresado como % de mujeres / hombres.

Estado cognitivo	Edad	Sexo
Cognitivamente normal	71,87 \pm 7,80	28,17% / 21,13%
Deterioro cognitivo leve	71,93 \pm 7,80	17,96% / 18,31%
Enfermedad de Alzheimer	71,78 \pm 7,82	4,26% / 10,21%

2.2.2 Preprocesamiento de las imágenes

En segundo lugar, se preprocesa la base de datos, para lo que se utiliza el *software* CONN (NITRC: CONN: *functional connectivity toolbox*, s.f.). Este es un programa de código abierto basado en MatLab y SPM (por sus siglas del inglés *Statistical Parametric Mapping*) (Functional Imaging Laboratory, 2023). Es un *software* utilizado para el cálculo, visualización y análisis de conectividad funcional de imágenes cerebrales obtenidas por resonancia magnética (Nieto-Castanon, 2020). Además, permite realizar el análisis de conectividad funcional durante la realización de una tarea, así como en estado de reposo. Estos factores lo convierten en un *software* idóneo para el desarrollo de este estudio, en el que se emplean imágenes de resonancia magnética funcional e imágenes de resonancia magnética de secuencia T1; ambas modalidades adquiridas en reposo.

Para la realización de este trabajo, se empleó la versión R2020b de MatLab, la versión CONN22a de su *toolbox* CONN, y la versión 12 del *software* SPM. Todas ellas son compatibles entre sí para trabajar conjuntamente en el desarrollo de este proyecto.

En el *software* CONN se importa la base de datos de imágenes previamente preparada y se llevan a cabo los distintos pasos que incluye el programa para el estudio de esta. Estos comprenden el preprocesado de los datos, la eliminación del ruido y el análisis estadístico de los resultados. El objetivo final será evaluar la conectividad funcional de las distintas áreas cerebrales en estado de reposo, utilizando marcadores que indiquen la presencia de deterioro cognitivo en los pacientes.

Al realizar una prueba con un sujeto, se observó que el tiempo de preprocesado empleando la CPU era de 1 hora y 20 minutos. Por ello, se instaló en MatLab la herramienta de computación en paralelo, lo que permite que el *software* haga uso de la GPU del equipo, obteniendo un tiempo de ejecución de 10 minutos por cada sujeto. El programa CONN dispone de una serie de pasos que pueden ejecutarse de manera semiautomática, requiriendo con antelación la información sobre distintos parámetros, que debe ser introducida por el usuario. A continuación, se explican las tareas que se llevan a cabo consecutivamente durante el preprocesado, de acuerdo a la configuración seleccionada. Así mismo, se muestran imágenes de los pasos ejemplificados mediante un sujeto.

2.2.2.1 Realineación funcional con corrección de distorsión

El primer paso del preprocesado consiste en la alineación de las imágenes funcionales, lo que es fundamental para la precisión del posterior análisis de la actividad cerebral. Los cortes de cada dinámico se realinean mediante el procedimiento *realign & unwarp* (Andersson et al., 2014) proporcionado por el *software* SPM12. Este método registra y remuestrea todas las imágenes correspondientes a los cortes del volumen, utilizando como referencia el primer corte adquirido de cada dinámico. De esta forma, cada adquisición completa del volumen tendrá todos sus cortes alineados en función del primero. Esto lo consigue mediante interpolación *b.spline*, que realiza las transformaciones pertinentes a las imágenes garantizando la preservación de su información. (Nieto-Castanon, 2020a)

Así mismo, en este paso se lleva a cabo una corrección de la distorsión de susceptibilidad, causada por inhomogeneidades en los campos magnéticos y las distintas propiedades entre tejidos. También se producen artefactos por el movimiento de la cabeza durante la adquisición. Para corregir los efectos de ambas fuentes de distorsión espacial, se calculan las derivadas del campo de deformación con respecto al movimiento de la cabeza. Con ellas, se remuestran los datos funcionales para que

coincidan con el campo de deformación de la imagen de referencia (Nieto-Castanon, 2020a). De esta manera, se tiene cada adquisición del volumen en una misma posición invariante con el tiempo.

A continuación, se centran todos los cortes dinámicos de las imágenes funcionales, así como de las imágenes anatómicas; en un mismo origen de coordenadas establecido en (0, 0, 0). Para ello, se calcula y se aplica un movimiento de traslación a cada una de las imágenes, de manera que su centro geométrico coincida con el instaurado.

2.2.2.2 Corrección de sincronización de cortes

La toma de imágenes por resonancia magnética funcional comienza en un instante de tiempo y recorre la totalidad de la anatomía cerebral, obteniendo los cortes representativos del volumen. Cuando finaliza esta primera adquisición, se repite el proceso, tomando de nuevo todos los cortes anteriores. Cada dinámico puede obtenerse mediante protocolos secuenciales o por intervalos. En ambos casos, para realizar una reconstrucción fidedigna del volumen y poder analizar en él la funcionalidad, el orden final de los cortes debe corresponderse con el orden anatómico. Para asegurar que se respete dicho orden, debe corregirse la desalineación temporal de los cortes funcionales, lo que se realiza mediante un procedimiento de corrección de tiempo de corte (STC, por sus siglas del inglés *Slice Time Correction*) (Henson et al., 1999) proporcionado por SPM12. Este método desplaza los datos funcionales en el tiempo y los remuestrea mediante interpolación sincrónica, de forma que los datos funcionales se desplazan en el tiempo (Nieto-Castanon, 2020a). Cuando hay un corte que provoca desajuste temporal o tiene una posición incorrecta respecto a los demás, se elimina. Para realizar este procedimiento, es necesario especificar el orden de cortes seguido en la adquisición de las imágenes a emplear, que en este caso fue un orden ascendente.

Así mismo, cuando se modelan los datos obtenidos para cada región o vóxel del espacio, es usual hacer la suposición de que los cortes de una misma adquisición se han obtenido de manera simultánea. No obstante, esto no es cierto puesto que, debido al protocolo de adquisición de fMRI, la obtención de cada corte requiere un cierto tiempo. Por ello, el método STC corrige las diferencias temporales en la adquisición entre cortes. En este proceso, SPM extrae información sobre el número de cortes y el tiempo de repetición. Con ello, obtiene el tiempo de adquisición y calcula la corrección para cada corte. Por último, STC la aplica, consiguiendo el efecto de que, para cada adquisición, todos sus cortes se hayan obtenido a la vez. (Sladky et al., 2011)

2.2.2.3 Detección de valores atípicos

Obtener los datos anómalos del conjunto de imágenes del que se dispone es un paso fundamental para garantizar una mayor exactitud en los resultados. A pesar de haber realizado una realineación funcional de los cortes en el primer paso, existen algunos que no se encontrarán en la misma posición que los demás al final del proceso, debido al movimiento del paciente durante la adquisición. Por tanto, es necesario detectarlos y eliminarlos. Esto se consigue aplicando métodos de reducción del ruido y de corrección de la inhomogeneidad en los cortes, lo que se hace en base a dos criterios, cuyos parámetros se mantuvieron por defecto.

El primer criterio es si tiene un desplazamiento de marco superior de 0,9 mm o superior. Esto se evalúa para todos los cortes de una adquisición, usando un marco de referencia con medidas

predeterminadas y obteniendo el mayor desplazamiento que podría darse entre puntos de control (Nieto-Castanon, 2020a). Para ello, Matlab emplea un paquete de funciones que contiene herramientas para la detección de artefactos (ART, por sus siglas del inglés *Artifact Detection Tools*) (NITRC: *Artifact Detection Tools*, s.f.). ART es una *toolbox* que se integra en SPM, y es capaz de detectar anomalías en los datos, como picos en su representación, y artefactos de movimiento. Así mismo, analiza y detalla cuáles son las fuentes que generan el ruido en los datos de series temporales de neuroimagen (NITRC: *Artifact Detection Tools*, s.f.).

El segundo factor que alerta de cortes atípicos es la presencia de cambios globales en la señal BOLD, presentando 5 o más desviaciones estándar. Para ello, se mide la variación en la señal BOLD promedio dentro de una máscara cerebral estándar de SPM, escalada a unidades de desviación estándar. Entre los parámetros calculados por ART se encuentra el umbral o umbrales de intensidad del vóxel, dados por la señal BOLD, que permiten distinguir los distintos tejidos. (Nieto-Castanon, 2020a)

Tras este proceso, ART proporciona el número de datos que considera anómalos para su posterior eliminación. Además, muestra los valores de los estadísticos en los que se ha basado. El proceso de eliminación de valores atípicos identifica los factores de confusión que los causan. Posteriormente, se les aplicará un filtrado a nivel de vóxel.

El resultado de aplicar consecutivamente la realineación funcional con corrección de distorsión, la corrección de sincronización de cortes y la detección de valores atípicos puede verse ejemplificado en un sujeto en la *Figura 7*.

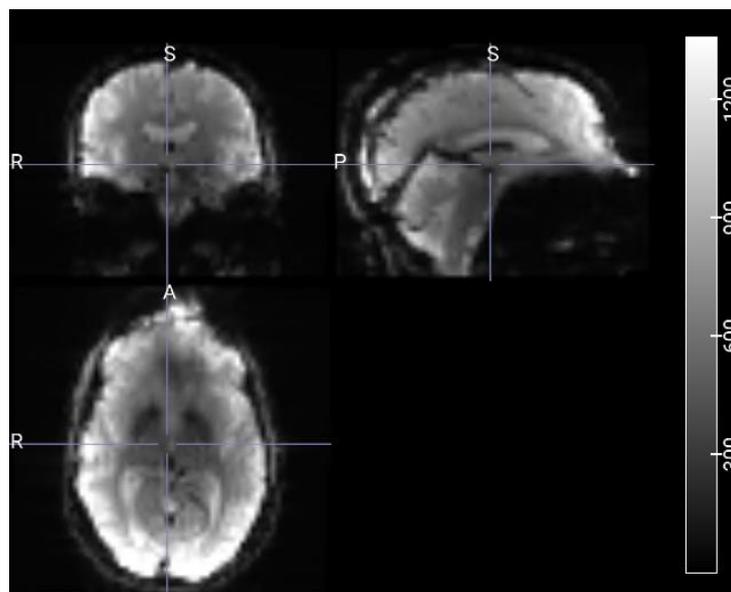


Figura 7. Aplicación consecutiva de los tres primeros pasos del preprocesado, ejemplificada en un sujeto.

2.2.2.4 Segmentación directa y normalización al espacio MNI

Las imágenes funcionales y anatómicas se normalizan en el espacio estandarizado MNI (siglas en inglés de *Montreal Neurological Institute*) (McGill University Health Centre, s.f.) que proporciona una imagen cerebral de referencia (para cada modalidad) donde las medidas de las estructuras y las distancias entre elementos están estipuladas y comprendidas en un sistema de ejes. Esto permite comparar la actividad y la estructura cerebral entre las imágenes de estudio. Así mismo, se segmentan en clases de

tejido, que comprenden la sustancia gris, la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo (Nieto-Castanon, 2020a). Para realizar estos pasos, se utiliza el método unificado de segmentación y normalización de SPM12 (Ashburner y Friston, 2005).

En primer lugar, se obtiene la probabilidad de que cada vóxel pertenezca a una clase de tejido específica, basándose en los valores de intensidad de la imagen de referencia (funcional o anatómica). La clasificación se realiza iterativamente, estimando los mapas de probabilidad (TPM, por sus siglas del inglés *Tissue Probability Map*) (Nieto-Castanon, 2020a) que se obtendrán, cuya configuración se mantuvo por defecto. Para ello, se utilizan los parámetros estadísticos de intensidad extraídos por ART. De esta manera, se clasifican las regiones cerebrales de las imágenes en cinco áreas relevantes, a las que se les asignan identificadores: sustancia gris (c1), sustancia blanca (c2), líquido cefalorraquídeo (c3), volumen total cerebral (c4), y cráneo (c5) (Nieto-Castanon, 2020a).

A continuación, se hace el registro de cada imagen con su referencia correspondiente según la modalidad. Para conseguirlo, se estima la transformación espacial no lineal óptima para la alineación de las imágenes con la plantilla MNI, obteniendo una mejor aproximación de los TPM. El registro, como la clasificación, se repite iterativamente hasta alcanzar la convergencia; es decir, que cada imagen esté en el mismo espacio normalizado que su referencia. Por último, los datos se remuestran en un marco de medidas predeterminadas, con vóxeles isotrópicos de 2 mm para los datos funcionales y de 1 mm para los datos anatómicos, utilizando interpolación *spline* de 4º orden. (Nieto-Castanon, 2020a)

La normalización directa aplica este procedimiento unificado de segmentación y normalización de manera separada a cada modalidad. Primero, se segmenta y normaliza los datos funcionales, utilizando la señal BOLD media como imagen de referencia (Nieto-Castanon, 2020a). A continuación, se realiza el proceso análogo para los datos estructurales, utilizando el volumen crudo ponderado en T1 como imagen de referencia. Los resultados de aplicar este paso consecutivamente a los anteriores se muestran ejemplificados para un sujeto en la *Figura 8*.

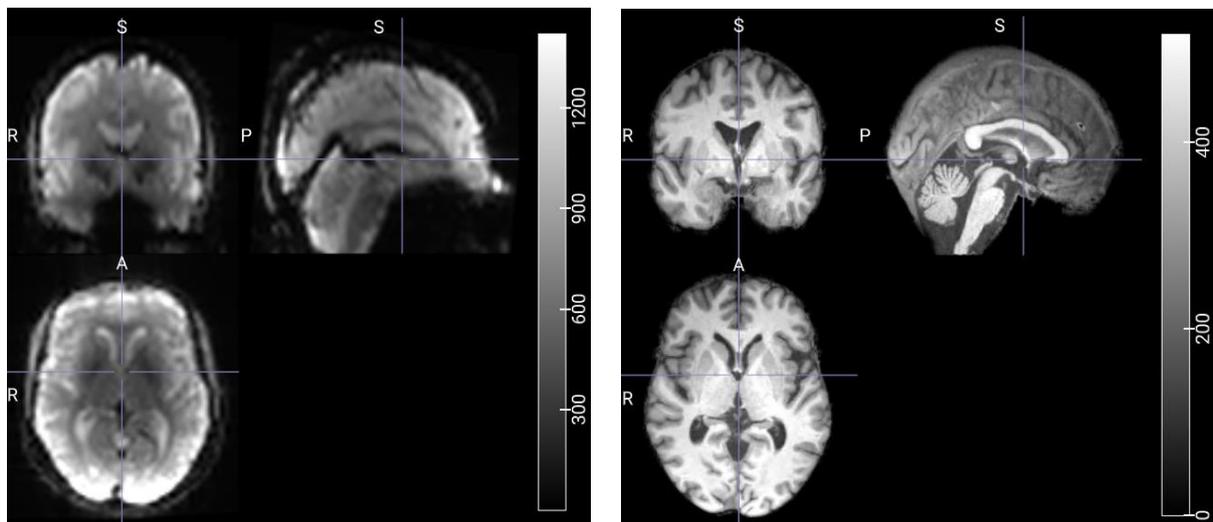


Figura 8. Aplicación de la segmentación directa y normalización al espacio MNI en la imagen funcional (izquierda) y en la estructural (derecha), ejemplificada en un sujeto.

Tras la normalización, se obtienen máscaras de cada región segmentada en el espacio MNI. Los resultados de las máscaras obtenidas en este proceso se visualizan mediante SPM12, lo que sirve para comprobar que no existan errores debidos al preprocesado o al escaneo. Se tiene una imagen con tres ventanas correspondientes a los planos frontal, sagital, y transversal. Al seleccionar un punto en

cualquiera de los tres planos, los otros dos cambian automáticamente mostrando los cortes que lo contienen, vistos desde su correspondiente perspectiva. El *software* SPM12 muestra el nombre y dimensiones de archivo, el tipo de datos, el tamaño del vóxel y la función intensidad. Además, puede verse la evolución temporal de dichos planos; obteniendo así una secuencia representativa de los cambios funcionales en un punto seleccionado del volumen. Además, se puede crear un gráfico en CONN, que muestra para cada sujeto los cortes representativos del volumen con su correspondiente normalización superpuesta.

2.2.2.5 Suavizado funcional

El suavizado de las imágenes funcionales tiene como objetivo reducir el ruido. Para ello, se realiza una convolución espacial de las mismas con un filtro. En este caso se empleó un *kernel* gaussiano de 8 mm de ancho completo medio máximo. El objetivo de este paso consiste en aumentar la relación señal-ruido BOLD y reducir la influencia de la variabilidad residual entre sujetos. (Nieto-Castanon, 2020a)

El *kernel* gaussiano es una matriz de valores simétrica y de dimensión impar. En ella la posición central tiene el valor más alto, que va descendiendo a medida que aumenta la distancia espacial respecto de ella. La convolución espacial consiste en una operación matemática que combina las funciones del *kernel* con la de cada área que abarca de la imagen, a medida que se va desplazando sobre ella. De esta manera, describe la relación entre ambos y, dadas las características del filtro gaussiano, lo hace de forma ponderada. El fin de cada convolución es recalcular el valor central, lo que explica que el original sea el que tiene mayor peso, y se verá influenciado por sus vecinos de forma inversamente proporcional a su distancia. Esta influencia hace que los vóxeles guarden mayor semejanza con sus vecinos, evitando así valores extremos que puedan suponer ruido en la imagen. Los efectos de la aplicación de este último paso pueden verse ejemplificados en un sujeto en la *Figura 9*.

Cabe destacar que es esencial elegir correctamente el radio que tendrá el *kernel*, puesto que filtros demasiado grandes abarcarían una gran cantidad de vóxeles vecinos, haciendo que tuvieran influencia en la operación vóxeles que pertenecen a otras regiones de la imagen. Esto complicaría la diferenciación de las estructuras cerebrales, produciendo emborronamiento a causa del ruido gaussiano introducido.

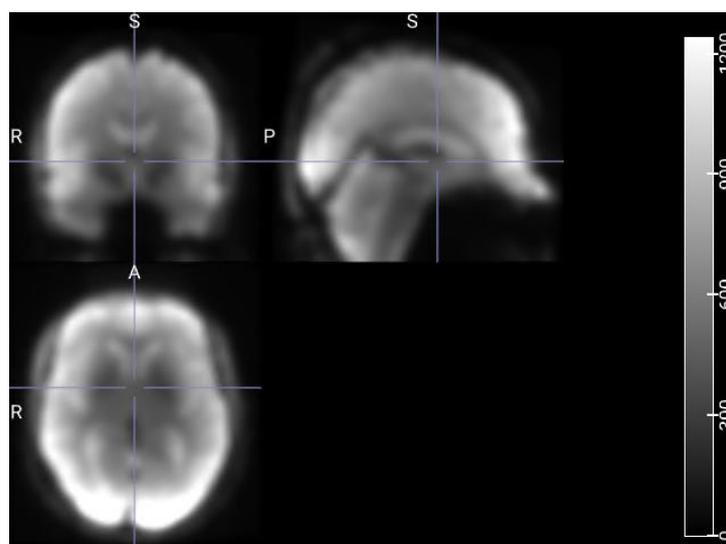


Figura 9. Aplicación del suavizado funcional, ejemplificada en un sujeto.

2.2.3 Eliminación de ruido en las imágenes

Una vez se ha preprocesado el conjunto de las imágenes, se procede a eliminar el ruido que contienen, con el fin de obtener las imágenes sin desviaciones laterales ni artefactos de movimiento. La zona cortical y subcortical del cerebro, formadas por sustancia gris, son las áreas de estudio, de manera que se busca eliminar el ruido que pueda interferir en su análisis. Esto se debe a que son áreas relevantes para conocer la actividad funcional del cerebro, lo que implica el estudio de la conectividad entre las distintas regiones de interés (ROI por sus siglas del inglés *Region Of Interest*).

En la interfaz de CONN, que se observa en la *Figura 10*, se encuentra la ventana para la eliminación del ruido de las imágenes preprocesadas. En el lado izquierdo, se tiene un apartado con la información de las variables de confusión, donde aparecen los distintos regresores lineales implicados en el ruido que contienen las imágenes. En el lado derecho, se observan varios gráficos cuya finalidad es cuantificar la cantidad de señal que puede ser explicada por los regresores.

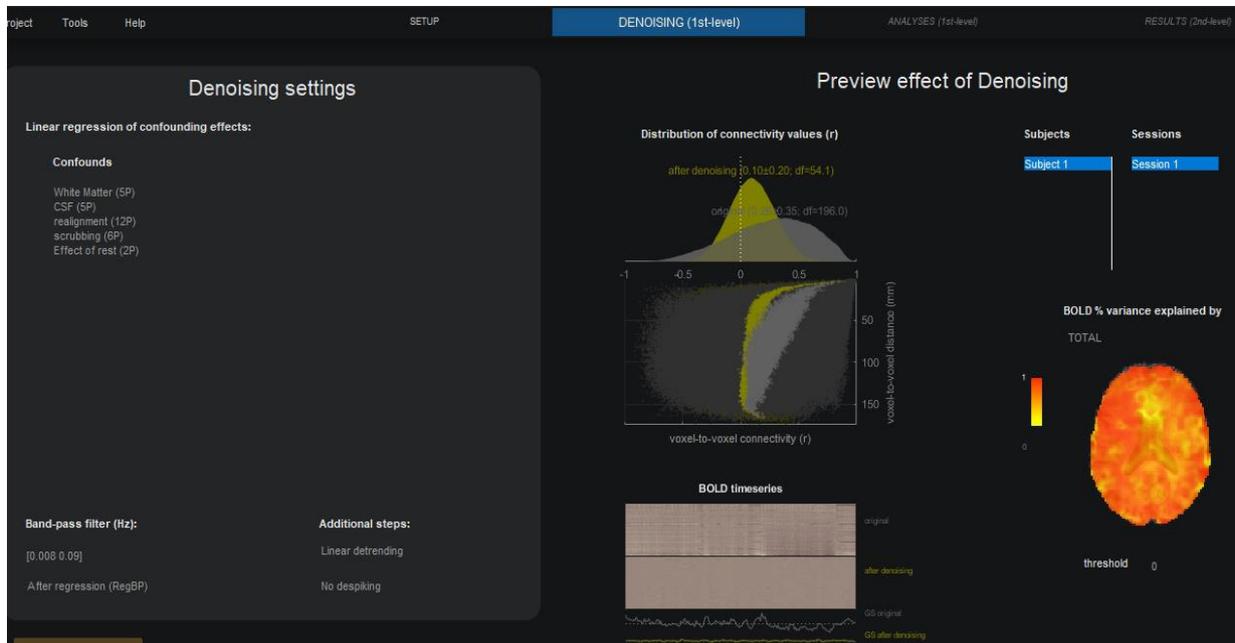


Figura 10. Entorno de CONN para la configuración de la eliminación del ruido de las imágenes.

El *software* CONN establece por defecto estos regresores, que incluyen los tejidos diferentes a la sustancia gris, la realineación, la depuración y el reposo. A continuación, se detallan los efectos de cada uno:

Respecto a la influencia del ruido que se genera en tejidos distintos a la sustancia gris, se tienen regresores para la sustancia blanca (WM, por sus siglas del inglés *White Matter*) y el líquido cefalorraquídeo (CSF, por sus siglas del inglés *Cerebrospinal Fluid*), que se tienen en cuenta de manera conjunta. En primer lugar, se utilizan mapas de probabilidad para diferenciar ambas regiones, y se aplica un umbral a sus vóxeles para determinar la pertenencia a una u otra zona. Después, se realiza una erosión binaria a los vóxeles para mejorar la delimitación de ambos tipos de tejido. Estas regiones vendrán descritas por defecto usando, para cada una, cinco componentes: una correspondiente a la señal BOLD promedio en áreas de ruido, y otras cuatro relacionadas con componentes de ruido adicionales detectados por la técnica PCA (del inglés *Principal Component Analysis*).

Así mismo, existen otros tres regresores capaces de modelar el ruido que viene de otras fuentes, que proceden del paso de detección de valores atípicos del preprocesado. En primer lugar, se tiene el regresor de realineamiento, que se relaciona con el ruido introducido por el movimiento de la cabeza del paciente durante la adquisición, lo que se refleja en la señal BOLD (Nieto-Castanon, 2020b). A continuación, se encuentra el regresor de depuración, capaz de eliminar las exploraciones atípicas, es decir, escaneos con movimiento excesivo que afectan a los datos. Habrá tantas componentes de ruido como datos atípicos detectados (Nieto-Castanon, 2020b). Por último, el regresor de efectos de la tarea tiene en cuenta la actividad que estaban realizando los sujetos durante la adquisición de las imágenes, que en el caso de este estudio fue el reposo. Para ello, hace uso de la función de respuesta hemodinámica, que describe el retraso típico entre la actividad neuronal y el cambio de señal BOLD resultante (Nieto-Castanon, 2020b).

2.2.3.1 Modelo de regresión

Para la eliminación de estos regresores se emplea un modelo de regresión lineal mediante la covarianza de primer nivel. La regresión estudia el efecto conjunto de estos factores de confusión. Para cada regresor lineal, se muestran los componentes detectados y su evolución temporal. El número de componentes que explican la influencia de un regresor puede modificarse para aumentar el filtrado; no obstante, esto implica un mayor número de grados de libertad, lo que puede conducir a una disminución del poder estadístico del modelo. Por ello, es necesario elegir rigurosamente este valor, para que cumpla su cometido manteniendo la calidad de los resultados estadísticos. También se seleccionaron los parámetros más adecuados para el estudio en relación a las tendencias de ruido, la expansión y el filtrado.

2.2.3.2 Gráficos para la evaluación de la calidad de los resultados

Para elegir los valores u opciones de cada parámetro, se tuvo en cuenta su configuración por defecto, así como los distintos enfoques de eliminación de ruido adicionales que propone CONN. En cada caso, se obtuvieron los gráficos recomendados en la documentación del *software*, que permiten evaluar la calidad de los datos que se obtendrían si se elige cada configuración de parámetros (Nieto-Castanon, 2020b). La primera prueba que se llevó a cabo consiste en analizar el gráfico de distribución de los valores de conectividad funcional (FC), que se estima entre puntos aleatoriamente seleccionados del cerebro (Nieto-Castanon, 2020b). En el apartado de resultados de este trabajo, se observa un gráfico para la situación inicial, y otro correspondiente a la distribución que se obtendrá si se eligen las condiciones de eliminación de ruido seleccionadas. Se busca que el resultado se acerque lo máximo posible a una distribución normal; es decir, que los datos estén centrados, sean simétricos, y exista poca variabilidad entre sujetos. Esto indicaría que el ruido y artefactos restantes son residuales, y los resultados obtenidos son consistentes. (Nieto-Castanon, 2020b). La segunda prueba, además de analizar la distribución de los valores de conectividad funcional entre sujetos, evalúa su correlación con otras medidas de control de calidad (FC-QC) (Ciric et al., 2017). Se calcula esta correlación para cada par de puntos elegidos aleatoriamente, y se representa gráficamente. Puede compararse con la hipótesis nula que se muestra superpuesta, lo que puede visualizarse en el apartado de resultados del presente trabajo. El porcentaje de coincidencia con la hipótesis nula es un indicador de la calidad de los resultados. Se emplearon distintas gráficas FC-QC, que tuvieron en cuenta los escaneos válidos e inválidos, y el movimiento del sujeto (Nieto-Castanon, 2020b).

2.2.3.3 Explicación de las técnicas implementadas

Empleando las pruebas explicadas, se analizó la calidad de los resultados obtenidos mediante distintas configuraciones. A continuación, se detalla el proceso de selección de los parámetros para la eliminación de ruido, que incluye las posibilidades propuestas por CONN e implementaciones añadidas

En primer lugar, se buscó mejorar los resultados aumentando el número de componentes que explicaran el ruido producido por la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo. En la configuración por defecto se usaron 5 componentes, por lo que se comenzó analizando su resultado para poder compararlo posteriormente con otros casos. Seguidamente, se probó a aumentar el número de componentes a 10, y después a 20, para cada una de las variables de confusión. A continuación, se estableció de nuevo el número de componentes por defecto para estudiar los efectos de las teorías propuestas por la documentación de CONN. Se eligieron aquellas que se adecuan mejor a las condiciones del estudio.

La primera de ellas fue *Simult* que consiste en realizar la regresión y el filtrado de manera simultánea, en lugar de la manera secuencial que viene dada por defecto. Este método se aplica a todas las variables de confusión. El resto de la configuración se mantiene en su selección por defecto. La ventaja de esta implementación reside en ahorrar tiempo de cómputo, bien añadiendo regresores de frecuencia o bien filtrando previamente la matriz de regresores lineales. No obstante, no funciona bien con aquellos que aparecen en todas las frecuencias (el caso de los valores atípicos) puesto que pueden quedar fuera del ancho de banda del filtrado y no ser detectados como ruido. (Nieto-Castanon, 2020b)

La segunda teoría probada fue *Friston24* (Friston et al., 1996) que realiza implementaciones de la detección del movimiento, considerando no sólo sus efectos inmediatos, sino también su influencia persistente y posibles interacciones. Para ello, introduce efectos cuadráticos (expansión polinomial) únicamente al regresor de realineamiento; además de mantener las derivadas de primer orden (expansión temporal) que vienen por defecto para este regresor. Consigue relacionar el movimiento de la cabeza con la señal BOLD. (Nieto-Castanon, 2020b)

A continuación, se comprobaron los efectos de introducir dos tipos de expansión a los regresores de sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. La primera de ellas fue la expansión temporal mediante el uso de las derivadas de primer orden en ambos regresores, lo que duplicó sus componentes. La segunda estrategia fue implementar expansión polinomial aportando efectos cuadráticos a los dos regresores. Con esta configuración también se obtuvieron 32 componentes para cada regresor.

También se evaluó la aplicación de un filtro a los regresores WM y CSF. En base al razonamiento anterior, se seleccionaron 16 componentes para cada uno, y se mantuvo el resto de las características por defecto. Se aplicó el filtro paso banda recomendado por CONN, que tiene un rango de frecuencias de [0,008; 0,09] Hz (Hallquist et al., 2013). Su objetivo es eliminar de la señal BOLD aquellas frecuencias que se encuentran fuera del intervalo, para poder focalizarse en los cambios consistentes que se producen en las bajas frecuencias. De esta manera, busca reducir la influencia de las fuentes de ruido fisiológico y del movimiento de la cabeza. No obstante, pueden quedar fuera del filtrado algunos datos importantes si el ancho de banda es grande. Por defecto, se aplica tras la regresión para evitar posibles discrepancias entre ambos procesos. (Hallquist et al., 2013)

Por último, se implementaron las opciones adicionales para intentar mejorar los resultados. Estas se aplican para todos los regresores del modelo. Se empleó el modo *despiking* (eliminación de picos) para eliminar vóxeles con valores muy altos que no se hayan detectado como movimiento, sino que provengan de interferencias. (Jahn, 2019)

2.2.4 Análisis de los datos

2.2.4.1 Elección del tipo de análisis de correlación ROI-to-ROI. Creación de 3 análisis: para DMN, para regiones de interés en Alzheimer y para ambos

El tipo de análisis seleccionado fue el ROI-to-ROI, que caracteriza la conectividad funcional entre regiones de interés. Este método utiliza la correlación como medida de conectividad entre todos los posibles pares de áreas de interés, evaluando el tipo de conexión que existe entre ellas y cuál es su fuerza (Nieto-Castanon, 2020c). Para ello, CONN permite extraer los valores de cada conexión comprendidos en una escala, que puede ser representada como mapa de color para la obtención de distintos gráficos. Cuanto mayor sea el módulo de la correlación entre dos regiones, más intensa será su conexión. Si el valor es positivo, indicará que la actividad cerebral en un área aumenta cuando también lo hace en la otra. En cambio, si el valor es negativo, hace referencia a que cuando una región disminuye su actividad, la relacionada con ella la aumenta.

En este tipo de análisis, la herramienta CONN crea matrices de conectividad entre regiones donde cada valor se calcula empleando la correlación bivariada transformada de Fisher entre las series temporales BOLD de cada par de regiones de interés (ROIs) Esta transformación permite normalizar la distribución y mejorar las pruebas estadísticas. Para ello, se empleó el modelo lineal generalizado (GLM, por sus siglas del inglés *General Linear Model*) que hace posible estudiar la variación de la conectividad funcional entre distintas regiones de interés de cada sujeto; lo que se utiliza para estimar el global de cada conexión para todos los sujetos. Este modelo permite dar distintos pesos a las regiones; no obstante, para este análisis la documentación recomienda no establecer ponderaciones. En base a la información del programa, el resto de condiciones se mantienen por defecto. Con todo ello, el modelo calculará la correlación lineal entre la actividad BOLD de pares de ROIs en sujetos individuales. (Nieto-Castanon, 2020c)

Con esta misma configuración, se crearon tres casos de análisis, variando únicamente el conjunto de regiones comprendidas en cada uno. Se creó un primer análisis que estudió tanto la red de modo por defecto, como las áreas cerebrales más influyentes en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y los estados de demencia. Estas zonas se eligieron en base a la literatura consultada previamente para la elaboración del presente trabajo. Las estructuras anatómicas implicadas fueron el hipocampo, el tálamo, el núcleo caudado, el putamen y la amígdala (empleando ambos hemisferios cada una) y el precúneo. La red por defecto, que viene especificada en las posibles componentes del análisis, abarca el córtex prefrontal medial, el área parietal lateral (derecha e izquierda) y el córtex cingulado posterior. Después, se crearon dos análisis: uno para el conjunto de estructuras cerebrales y otro para la red de modo por defecto, lo que permitió analizar la conectividad de cada subconjunto por separado.

A continuación, se muestra en la *Figura 11* la configuración especificada por la documentación de CONN, que se aplicó a todos los análisis creados para el estudio de conjuntos de regiones. El ejemplo que se proporciona es el correspondiente al análisis de la red de modo por defecto junto con estructuras cerebrales de interés.

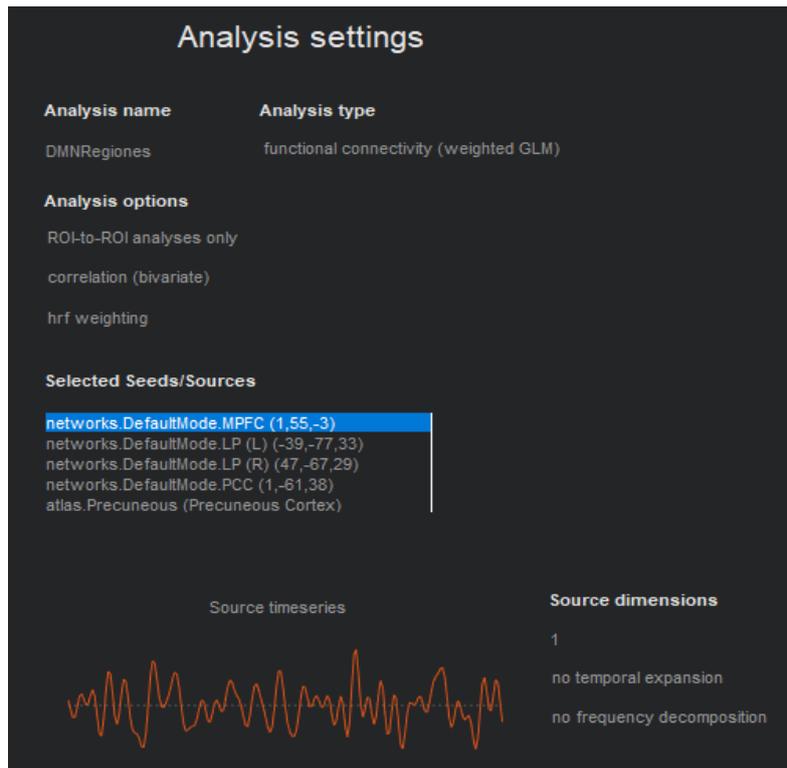


Figura 11. Configuración del tipo de análisis empleado. Ejemplo de análisis de red de modo por defecto junto con otras estructuras cerebrales de interés.

2.2.4.2 Creación de las variables de estudio

Para realizar comparaciones entre grupos en los análisis posteriores, fue necesario la creación de variables que hicieran referencia a cada condición del estudio. Para ello, se empleó la base de datos de Excel que contiene la información de todos los sujetos, lo que incluye su edad, sexo y estado cognitivo. La edad de los sujetos fue la única variable numérica registrada, por lo que se creó directamente el vector de valores para asociar cada sujeto con su edad. El resto de variables son categóricas, por lo que fueron binarizadas para crear el vector numérico correspondiente. En él, cada posición representa a un sujeto, de manera que el valor “1” se asigna a aquellos que cumplan con la condición de cada variable creada, tal como se observa en la *Figura 12*.

Para modelizar el factor relacionado con el sexo del paciente se crearon las variables “Mujer” y “Hombre”. Por lo que respecta al estado cognitivo se emplearon cuatro casos: enfermedad de Alzheimer “AD” (por sus siglas en inglés), deterioro cognitivo leve “MCI” (por sus siglas en inglés), sujetos sanos “Control” y la suma de sujetos que tuvieran Alzheimer o deterioro cognitivo leve en “Pacientes”. Todas ellas fueron implementadas mediante el procedimiento explicado previamente. Así mismo, se crearon variables que tuvieron en cuenta dos factores, por lo que fue necesario utilizar ambas en el filtrado de Excel, seleccionando la opción de interés de cada factor para que concurren. Este fue el caso de analizar conjuntamente el sexo y el estado cognitivo, para lo que se crearon las combinaciones: mujer con enfermedad de Alzheimer “MujerAD”, hombre con enfermedad de Alzheimer “HombreAD”, mujer con deterioro cognitivo leve “MujerMCI” y hombre con deterioro cognitivo leve “HombreMCI”.

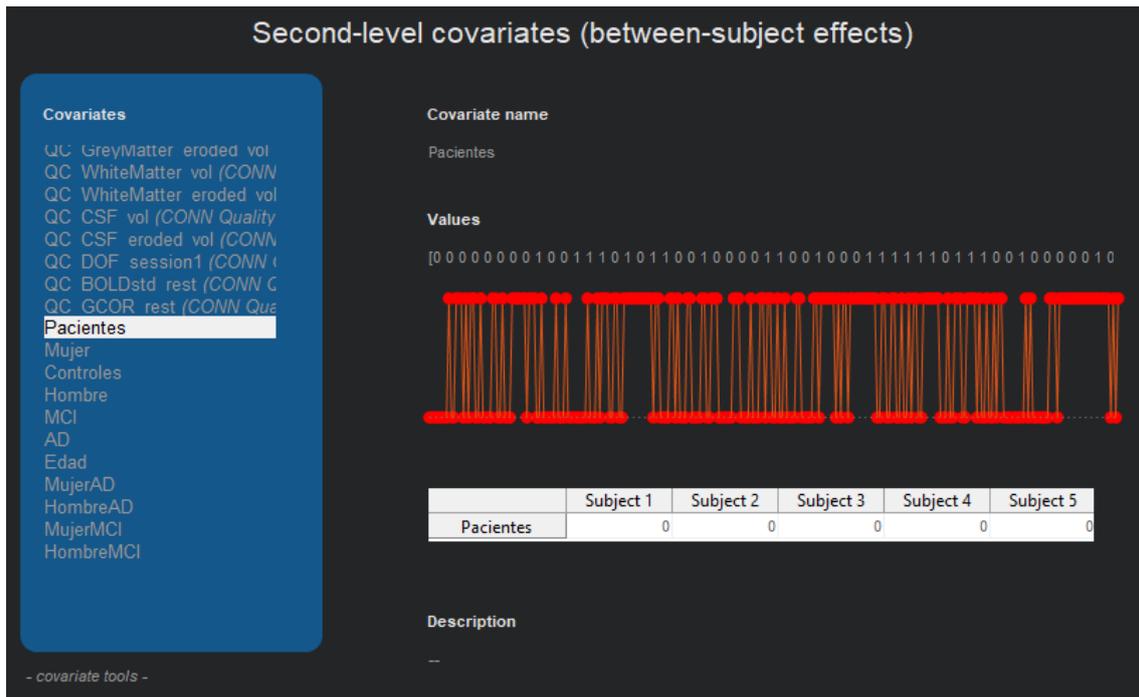


Figura 12. Creación de grupos de sujetos en función de sus condiciones. Ejemplo mostrado de la variable “Pacientes”.

2.2.4.3 Análisis realizados por grupos

Una vez se ha configurado el tipo de análisis, se han ejecutado sus tres opciones (según las regiones que abarcan), y se han creado las variables, se realiza el análisis de las diferencias de conectividad funcional entre grupos. Para ello, se efectúan varias pruebas a partir del modelo lineal general (GLM), introduciendo las distintas variables creadas. El análisis de este modelo de matrices de conectividad funcional genera una única matriz de valores estadísticos que, al tratarse de una comparación entre dos grupos, se corresponde a la distribución estadística t-Student.

Este modelo de regresión lineal incluye las variables explicativas, que son los efectos del sujeto (X). También contempla el contraste entre sujetos (C) que permite la comparación de sus efectos. El tipo de comparación puede definirse en la configuración de cada análisis, mediante el vector de valores correspondiente detallado en la documentación de CONN (Nieto-Castanon, 2020d). En este trabajo se empleó el tipo de análisis “two-sample t-test” (cuya estadística sigue la distribución T de Student) para contrastar la actividad entre dos grupos. Para realizar esta comparación dando el mismo peso normalizado a ambos grupos, se utiliza el vector [-1 1], que evalúa si el efecto de uno de ellos (el 1) es mayor que el del otro (el -1) (Nieto-Castanon, 2020d). También se utilizó la opción “one way ANCOVA covariate control”, (cuya estadística sigue la distribución F de Snedecor) que resulta útil para añadir una covariable a la comparación entre grupos explicada anteriormente. Para implementarla, se utilizó el vector [-1 1 0], que sigue la misma lógica que el anterior, añadiendo el efecto de una covariable (el 0) a la comparación entre grupos (Nieto-Castanon, 2020d).

El modelo lineal general también permite comparar el contraste entre condiciones. No obstante, en el presente trabajo sólo existe el reposo como condición, que se representa mediante el parámetro (Y). Dado que no se comparará con ninguna otra, al parámetro de contraste de efectos entre condiciones (M) se le asigna automáticamente el vector [1]. (Nieto-Castanon, 2020d)

Siguiendo esta metodología, se realizaron diversos análisis con los distintos grupos para comparar su conectividad funcional. En primer lugar, se comparó cada par de grupos teniendo en cuenta la edad, y estudiando sus diferencias de conectividad funcional para el conjunto de la red de modo por defecto y las regiones de interés. A continuación, se contrastaron los grupos para ver sus diferencias de conectividad funcional únicamente en la red de modo por defecto. Después, se hizo el análisis focalizado solamente en los cambios de conectividad funcional en las ROIs. Por último, se analizó la importancia de incluir la edad en el modelo como variable de confusión para mejorar los resultados.

Para cada análisis, se almacenó la tabla desglosada de los estadísticos T de las conexiones cuya variación de conectividad funcional entre grupos resultó significativa, así como su matriz de conectividad correspondiente, donde se representan gráficamente los valores. El estadístico T caracteriza la diferencia de conectividad funcional entre grupos para cada par posible de regiones (Nieto-Castanon, 2020d). Debido a su relevancia, las conexiones que aparecen en las tablas de los análisis se ordenaron de manera decreciente en función de este valor. Así mismo, se recogieron los valores de correlación, que es una medida de conectividad funcional, lo que aporta información sobre las conexiones entre regiones dentro de cada grupo. La magnitud de la correlación mide la fuerza de la conexión; y su signo viene determinado por el tipo de conexión, de manera que será positivo si es directa, y negativo si es inversa (Nieto-Castanon, 2020c). Por último, se recogen en las tablas los p-valor que se han empleado para determinar que las conexiones presentadas son significativas en cuanto a las diferencias de conectividad funcional entre grupos y en base al enfoque empleado en cada análisis (Nieto-Castanon, 2020e). Dichas tablas se mostrarán en el apartado de resultados de este trabajo. A continuación, se detallan los casos realizados.

Comparación entre pacientes y controles. Con edad como covariable.

Se realizó un conjunto de casos de análisis para comparar la conectividad funcional entre pacientes y controles, teniendo en cuenta la DMN y las ROIs, y evaluando el efecto de la edad como covariable. Se probó la hipótesis de si la actividad en los pacientes (1) sería mayor que en los controles (-1); incluyendo también la edad como covariable (0). Se aplicaron los enfoques explicados anteriormente para evaluar los resultados.

Comparación entre sujetos con Alzheimer y con DCL. Con edad como covariable.

En estos análisis, se estudió si la conectividad funcional en la enfermedad de Alzheimer presenta diferencias significativas respecto a la que se da en deterioro cognitivo leve. Se tuvo en cuenta cómo influye el control de la variable de edad en los resultados. Esto se repitió para las tres variantes de análisis según las regiones que abarcan. La hipótesis a probar fue si la conectividad en Alzheimer (1) sería mayor que en DCL (-1), incorporando la edad (0).

Comparación entre mujeres con Alzheimer y hombres con Alzheimer. Con edad como covariable.

En este conjunto de análisis, se buscó probar la hipótesis de si existen diferencias de actividad cerebral entre hombres y mujeres que se encuentren ambos en desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, así como si la edad puede ser un factor explicativo de ello. Se probó la hipótesis de que las mujeres con Alzheimer (1) presentan mayor conectividad que los hombres con Alzheimer (-1), controlando la edad (0).

Comparación entre mujeres con DCL y hombres con DCL. Con edad como covariable.

De manera análoga al conjunto de análisis anterior, se probó la existencia de diferencias consistentes en estados de deterioro cognitivo leve en función del sexo. También se incluyó la influencia de la edad. La hipótesis a comprobar fue si las mujeres con DCL (1) presentan mayor conectividad que los hombres con DCL (-1), controlando la edad (0).

2.2.4.4 Enfoques para realizar inferencias a nivel de clúster

Para estudiar y comparar la actividad funcional entre grupos, se ha hecho uso de técnicas de inferencia a nivel de clúster. El análisis del modelo lineal general (GLM) obtiene todas las diferencias encontradas entre grupos para cada par posible de regiones (Nieto-Castanon, 2020e). Puesto que esto supone una gran cantidad de posibilidades atendiendo a todas las áreas definidas, existen distintas teorías proporcionadas por CONN que recogen una serie de criterios para identificar aquellas conexiones que sean cercanas o estén relacionadas. De esta manera, se crean grupos de conexiones funcionales cuya actividad puede ser comparada entre los distintos grupos definidos previamente como variables (Nieto-Castanon, 2020e). A continuación, se detallan los diferentes enfoques de inferencia que se han empleado en este trabajo.

El primer enfoque utilizado fue “Estadísticas paramétricas multivariadas de conectividad de red funcional (FNC)”, cuyo planteamiento se fundamenta en que aquellas regiones que participan en las mismas actividades tienden a una mayor interconexión (Nieto-Castanon, 2020e). Este método analiza cómo se conecta cada región, que guarda similitud anatómica y funcional (Sorensen, 1948), con aquellas que pertenecen a su misma red y con las que forman parte de otras redes (Jafri et al., 2008), obteniendo un modelo lineal general paramétrico multivariado para cada conexión cuyos véxeles se incluyen en un clúster. Las pruebas estadísticas aplicadas crean un valor estadístico T o F para cada par posible de regiones, así como los p-valor (corregido y sin corregir) asociados (Nieto-Castanon, 2020e). El p-valor no corregido indica la probabilidad bajo la hipótesis nula de que la relación entre dos redes se deba al azar. El p-valor corregido mediante FDR (del inglés *False Discovery Rate*) hace referencia a la proporción esperada de falsos positivos entre todos los pares de redes que tienen efectos parecidos (Benjamini y Hochberg, 1995). En esta teoría se considera que una conexión es significativa si el p-valor sin corregir es inferior a 0,05. Además, un clúster será significativo si el p-valor corregido por FDR es inferior a 0,05.

El segundo enfoque utilizado en el análisis fue “Estadísticas de aleatorización/permutación de agrupamiento espacial por pares (SPC)”. (Zalesky et al., 2012) En ella, se tiene un mapa estadístico paramétrico con los valores de las conexiones entre regiones, que se ordena jerárquicamente por similitud funcional y espacial (Bar-Joseph et al., 2001), y se le aplica un umbral. En este caso, las conexiones deben tener un p-valor menor a 0,001 para ser significativas. Los véxeles de las regiones significativas, se agrupan en clústeres no superpuestos, siguiendo el criterio de conectividad de los 8 vecinos cercanos. Se calcula la masa de cada agrupamiento como la suma de los valores estadísticos (F o T) al cuadrado de todas las conexiones que lo componen (Nieto-Castanon, 2020e). El valor de masa de cada clúster se compara con la hipótesis nula. Para obtenerla, se reorganizan los datos de la matriz de valores de conectividad aleatoriamente, y se repite el umbralizado y creación de clústeres. Al realizar este proceso un gran número de veces (alrededor de 1.000) y combinar los resultados se obtiene la distribución de conectividad que ocurriría por azar. Así, si la masa de cada clúster es significativamente mayor que la de la hipótesis nula, esta se descarta; es decir, se rechaza que los resultados se hayan obtenido por azar y se concluye que son estadísticamente significativos. (Nieto-Castanon, 2020e)

Para cada clúster se obtienen tres p-valor diferentes, que incluyen el p-valor no corregido y el corregido mediante FDR, explicados anteriormente. En este enfoque se calcula también el p-valor corregido por FWE (del inglés *Family-Wise Error*), que representa la probabilidad de encontrar uno o más clústeres donde todas las conexiones ROI-to-ROI sean significativas respecto a H_0 (Nieto-Castanon, 2020e). En esta teoría se considera que una conexión es significativa si el p-valor sin corregir es inferior a 0,01. Además, un clúster será significativo si el p-valor corregido por FDR es inferior a 0,05.

3 Resultados y discusión

A continuación, se van a mostrar los diferentes resultados obtenidos en el presente Trabajo Final de Grado. En primer lugar, se presentan los resultados de la eliminación del ruido de las imágenes en cada uno de los 14 casos de estudio. Después, se mostrarán los resultados del análisis de la conectividad funcional para cada análisis comparativo realizado, y se llevará a cabo una discusión de los resultados obtenidos.

3.1 Resultados de la eliminación del ruido de las imágenes

En el proceso de selección de parámetros para la eliminación de ruido, fue necesario realizar una serie de casos para validar la calidad de los resultados empleando varias teorías. A continuación, se detallan los resultados obtenidos en ellas.

3.1.1 Configuración por defecto y aumento de componentes explicativas de los regresores de sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo

Caso 1. Configuración por defecto.

Antes de realizar la eliminación del ruido, la gráfica QC-FC informó de un solapamiento con la hipótesis nula global del 66,8%. Además, la gráfica FC mostró una gran dispersión de los datos, cuyo conjunto tuvo una media de $0,367 \pm 0,232$.

En primer lugar, se evaluó la calidad de la configuración estándar, que presenta 5 componentes para la sustancia blanca, y otros 5 para el líquido cefalorraquídeo. La distribución de los datos se reorganizó asemejándose a una normal, lo que supuso cambios significativos en sus parámetros estadísticos, como se observa en la *Figura 13*. El conjunto de datos disminuyó su media y desviación típica, tal como se recoge en la *Tabla 2*. Además, obtuvo un aumento de la coincidencia con la hipótesis nula global, llegando a un 69,5%, acorde a la gráfica FC-QC de la *Figura 14*.

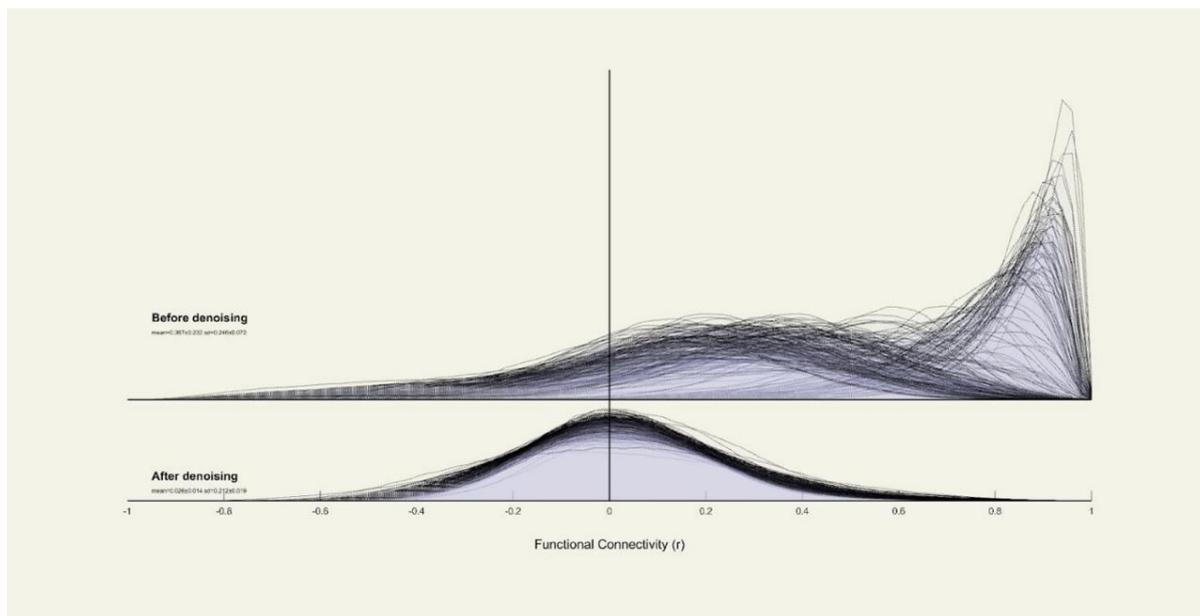


Figura 13. Gráfica FC de los resultados de eliminación de ruido por defecto.

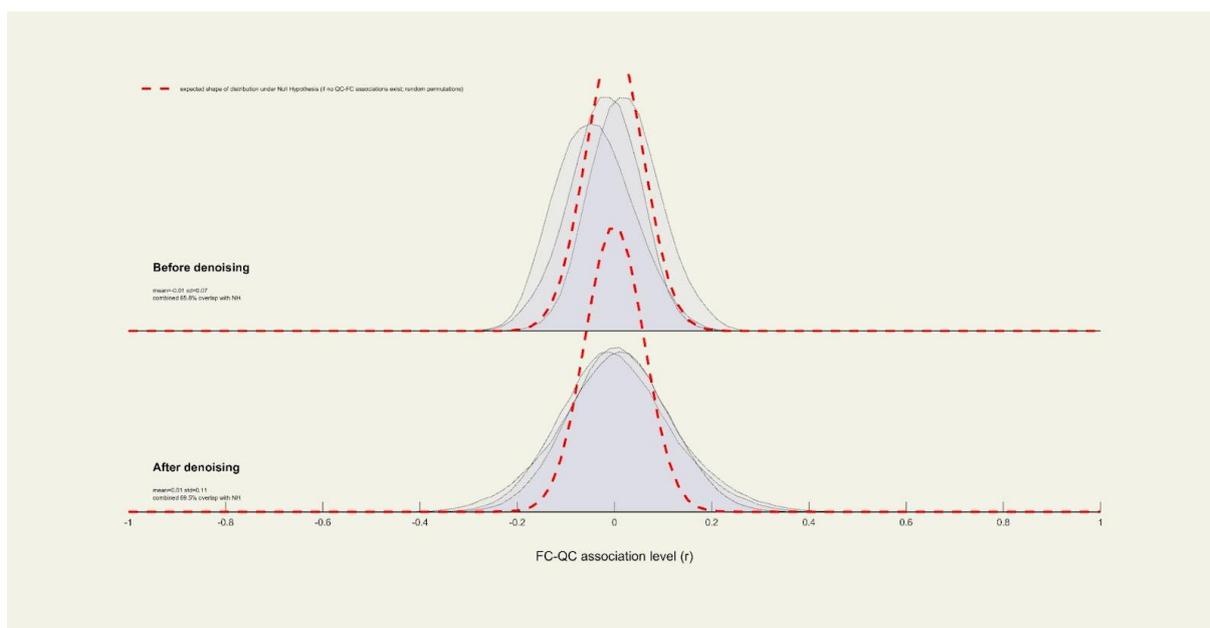


Figura 14. Gráfica FC-QC global de los resultados de eliminación de ruido por defecto.

Seguidamente, se realizó un aumento del número de componentes que explicarían los regresores sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo. Para ello, se amplió a 10 el número de componentes de cada regresor.

Caso 2. Uso de 10 componentes para WM y para CSF. El resto de las condiciones por defecto.

Se probó su validez mediante la gráfica de distribución de valores de conectividad funcional (FC) y la gráfica que estudia la correlación de estos valores con los factores de calidad (FC-QC). En la gráfica FC se apreció una mejora de los valores de conectividad funcional respecto a los obtenidos mediante la eliminación de ruido por defecto. El conjunto de datos tuvo una media y desviación típica menor, como

se observa en la *Tabla 2*, acercándose más a una distribución normal. Así mismo, se consiguieron mejoras en la gráfica (FC-QC), obteniendo una coincidencia con la hipótesis nula global del 75,1%.

Puesto que los resultados mejoraron, se intentó aumentar nuevamente el número de componentes a 20; sin embargo, el programa estableció en 16 el número máximo de componentes posibles bajo el resto de condiciones por defecto.

Caso 3. Uso de 16 componentes para WM y para CSF. El resto de las condiciones por defecto.

La distribución de los valores de conectividad funcional mostrada en la gráfica FC informó de que los parámetros media y desviación, contemplados en la *Tabla 2*, mejoraron respecto a los casos anteriores. Además, el porcentaje de solapamiento con la hipótesis nula global pasó a ser del 78,1%. Dado que, bajo el resto de las condiciones, fue el número máximo de componentes permitido por CONN y aportó mayor calidad de los resultados, se seleccionarán 16 componentes para los regresores WM y CSF en futuras pruebas.

3.1.2 Implementaciones de las teorías Friston y Simult

Partiendo de las condiciones por defecto, se implementaron las teorías propuestas por la documentación de CONN que mejor se ajustaron a las características del estudio.

Caso 4. Implementación de la teoría Friston. El resto de las condiciones por defecto.

La gráfica FC al aplicar esta teoría resultó en una distribución cuyos parámetros de media y desviación típica tuvieron los mismos valores que al no aplicarla. Atendiendo al cumplimiento de la hipótesis nula global se tuvo un 69,6 % de coincidencia, lo que es ligeramente superior al caso por defecto. En cuanto a los porcentajes de solapamiento desglosados en la *Tabla 2*, aumentó el porcentaje de coincidencia con las hipótesis nulas respecto al modo por defecto.

Caso 5. Implementación de la teoría Simult. El resto de las condiciones por defecto.

La gráfica FC obtenida mediante esta teoría mostró una dispersión notable de los valores de conectividad funcional, con valores anómalos a ambos extremos. La media y la desviación típica, que pueden observarse en la *Tabla 2*, aumentaron significativamente; teniendo una distribución que difiere más de la normal que el resto de los casos. Respecto al cumplimiento de la hipótesis nula global se tuvo un 51,4% de coincidencia, lo que supone un descenso abrupto respecto a los casos anteriores. En base a estos resultados, se descartó la implementación de la teoría Simult.

Caso 6. Uso de 16 componentes para WM y para CSF. Teoría Friston. El resto de las condiciones por defecto.

En base a los resultados anteriores, se eligió el número de componentes y la teoría que fueron más eficaces en la eliminación del ruido. Se aplicaron efectos cuadráticos al realineamiento, acorde a la teoría Friston²⁴ (Friston et al., 1996); y se seleccionaron 16 componentes para las variables de confusión WM y CSF. Utilizando esta configuración se obtuvo una distribución de valores FC cuyos parámetros tuvieron los mismos valores que los del caso 3, lo que se recoge en la *Tabla 2*. Respecto al solapamiento con la hipótesis nula, el uso de las dos variaciones mencionadas dio una coincidencia del 76,6%.

Dado que los resultados fueron similares a utilizar únicamente las 16 componentes, se valorará la implementación de Friston en base a sus efectos con otros parámetros que se elijan.

3.1.3 Filtrado y expansión de los regresores

Puesto que, como se mencionó anteriormente, el programa no permitía exceder la cantidad de 16 componentes para los regresores WM y CSF bajo las condiciones empleadas, se probaron algunos cambios en la configuración para poder incrementar el número de componentes. A continuación, se analizan los resultados de los cambios realizados en los regresores WM y CSF, que incluyeron el filtrado y la expansión.

Caso 7. Uso de 16 componentes para WM y para CSF. Filtrado de WM y CSF. El resto de las condiciones por defecto.

La aplicación del filtrado en estos regresores causó una gran dispersión a la derecha de la distribución de valores de conectividad funcional, que se hizo visible mediante la gráfica FC. De ella, se extrajeron los parámetros estadísticos, que presentaron una media y desviación típica muy elevadas en comparación al resto de casos, tal como se muestra en la *Tabla 2*. Además, la coincidencia con las hipótesis nulas de los distintos indicadores de calidad se redujo drásticamente, obteniendo un solapamiento combinado del 30,9%. Por ello, se descartó el filtrado de los regresores.

Por tanto, se concluyó que, para el conjunto de imágenes empleado, el filtrado no mejoraba los resultados, sino que se alejaba de las hipótesis nulas. Por ello, se descartó esta opción.

Caso 8. Uso de 32 componentes para WM y para CSF, mediante expansión temporal de 1ª derivada. El resto de las condiciones por defecto.

Esta implementación mejoró ligeramente los valores de media y desviación estándar de los resultados respecto al resto de casos, como puede comprobarse en la *Tabla 2*. No obstante, su cumplimiento de la hipótesis nula conjunta fue de 56,8%, lo que sigue siendo inferior al que se tenía antes de realizar la eliminación de ruido, por lo que se descartó esta opción.

Caso 9. Uso de 32 componentes para WM y para CSF, mediante expansión polinomial de efectos cuadráticos. El resto de las condiciones por defecto.

El uso de esta configuración proporcionó como resultado una distribución de los valores de conectividad funcional con una dispersión semejante a la del caso anterior. La media del conjunto de datos y su desviación típica, recogidas en la *Tabla 2*, fue ligeramente superior a este. El solapamiento con la hipótesis nula global fue del 52,8%, que continúa por debajo de la que se tenía previamente a la eliminación de ruido. Por ello, también se desestimó este tipo de expansión.

3.1.4 Uso de técnicas adicionales

Caso 10. Uso de 16 componentes para WM y para CSF. Uso de *despiking before*. El resto de las condiciones por defecto.

En este caso se aplicó la eliminación de picos previa al proceso, lo que redujo ligeramente la calidad de los resultados respecto a su no utilización. Atendiendo a la *Tabla 2*, puede comprobarse que la distribución presentó una media y una desviación estándar más elevada que el caso 3. Su coincidencia con la hipótesis nula combinada fue del 75,0%.

Caso 11. Uso de 16 componentes para WM y para CSF. Uso de *despiking after*. El resto de las condiciones por defecto.

Se aplicó la eliminación de picos al final del proceso para estudiar su posible beneficio. Se obtuvo una gráfica de valores de conectividad funcional cuya distribución tuvo una media y desviación estándar iguales a las obtenidas en los casos 3 y 6, recogidas en la *Tabla 2*. Respecto a la hipótesis nula global, su solapamiento con ella fue del 81,8%, lo que supone una mejora considerable en relación a la coincidencia obtenida en el resto de los casos. Esto puede deberse a que ha incrementado sustancialmente el cumplimiento de las hipótesis relacionadas con el número de escáneres válidos e inválidos, como se observa en la *Tabla 2*. Por ello, esta opción se implementa en los siguientes casos.

Caso 12. Uso de 16 componentes para WM y para CSF. Teoría Friston. Uso de *despiking after*. El resto de las condiciones por defecto.

Dado que el caso anterior propició mejoras significativas en la coincidencia combinada de la hipótesis nula, se decidió analizar la influencia de incorporar la teoría Friston. La media y la desviación estándar de la distribución de valores de la gráfica FC fueron iguales a las obtenidas en el caso anterior. Su cumplimiento de la hipótesis nula global también fue el mismo que en el caso anterior, un 81,8%.

Con esta configuración, se probaron los grados cuadrático y cúbico del *detrending*, que sirve para la eliminación de tendencias de ruido (Jahn, 2019). No obstante, ninguno de ellos mejoró los resultados del *detrending* lineal, que venía por defecto.

Caso 13. Uso de 16 componentes para WM y para CSF. Teoría Friston. Uso de *despiking after* y *quadratic detrending*. El resto de las condiciones por defecto.

En este caso se partió de la configuración anterior y se implementaron efectos cuadráticos (en lugar de los lineales que vienen por defecto) en la eliminación de tendencias de ruido. Los parámetros de la gráfica FC presentaron una media y una desviación estándar muy similar al caso 12, como se refleja en la *Tabla 2*. No obstante, su solapamiento global con la hipótesis nula descendió respecto al caso anterior a un 77,5%, por lo que se descartó.

Caso 14. Uso de 16 componentes para WM y para CSF. Teoría Friston. Uso de *despiking after* y *cubic detrending*. El resto de las condiciones por defecto.

Por último, se analizó el resultado de usar efectos cúbicos en la eliminación de tendencias de ruido. Se obtuvieron los mismos valores de los parámetros de la gráfica FC que en el caso anterior. Su coincidencia con la hipótesis nula global fue del 79,4%, lo que tampoco supera el uso de los efectos lineales, por lo que también se descartó.

A continuación, se detallan los porcentajes de coincidencia con las hipótesis nulas de distintos factores de calidad, a partir de los cuáles se ha obtenido el solapamiento global, expuesto anteriormente para cada caso. De esta forma se desglosa la gráfica FC-QC. Así mismo, se muestran los valores obtenidos de los parámetros de la gráfica FC para cada caso.

Tabla 2. Coincidencia con la hipótesis nula desglosada en sus tres componentes para los diferentes casos de eliminación de ruido. Distribución de valores de conectividad funcional expresados como media \pm desviación estándar para todos los casos.

Casos de eliminación de ruido estudiados	Características	Coincidencia con la hipótesis nula global	FC- QC Escaneos inválidos	FC-QC Media de movimiento	FC-QC Proporción de escaneos válidos	Distribución de conectividad funcional
Caso 1	Por defecto	69,5%	71,5%	72,8%	71,6%	0,026 \pm 0,014
Caso 2	10 componentes para WM y CSF	75,1%	76,7%	79,9%	76,7%	0,018 \pm 0,008
Caso 3	16 componentes para WM y CSF	78,1%	79,9%	84,7%	79,9%	0,014 \pm 0,006
Caso 4	Friston	69,6%	72,1%	73,9%	72,1%	0,026 \pm 0,014
Caso 5	Simult	51,4%	58,9%	70,3%	58,9%	0,026 \pm 0,030
Caso 6	Friston y 16 componentes para WM y CSF	76,6%	77,8%	85,4%	77,8%	0,014 \pm 0,006
Caso 7	16 componentes y filtrado para WM y CSF	30,9%	46,7%	53,3%	46,9%	0,110 \pm 0,079
Caso 8	32 componentes para WM y CSF (expansión temporal)	56,8%	64,6%	82,2%	64,6%	0,012 \pm 0,016
Caso 9	32 componentes para WM y CSF (expansión polinomial)	52,8%	62,3%	81,0%	62,3%	0,015 \pm 0,022
Caso 10	16 componentes para WM y CSF, y <i>despiking before</i>	75,0%	79,2%	83,0%	79,2%	0,017 \pm 0,009
Caso 11	16 componentes para WM y CSF, y <i>despiking after</i>	81,8%	85,5%	86,2%	85,5%	0,014 \pm 0,006
Caso 12	16 componentes para WM y CSF, <i>despiking after</i> y Friston	81,8%	85,3%	86,9%	85,3%	0,014 \pm 0,006

Casos de eliminación de ruido estudiados	Características	Coincidencia con la hipótesis nula global	FC- QC Escaneos inválidos	FC-QC Media de movimiento	FC-QC Proporción de escaneos válidos	Distribución de conectividad funcional
Caso 13	16 componentes para WM y CSF, <i>despiking after</i> , Friston, y <i>quadratic detrending</i>	77,5%	83,6%	86,9%	83,6%	0,014±0,007
Caso 14	16 componentes para WM y CSF, <i>despiking after</i> , Friston, y <i>cubic detrending</i>	79,4%	84,6%	87,0%	84,6%	0,014±0,007

Atendiendo a los porcentajes de coincidencia con la hipótesis nula global, los casos 11 y 12 fueron los que mostraron un mayor solapamiento con ella. En base a los porcentajes desglosados que se muestran en la *Tabla 2* que recogen la coincidencia con cada hipótesis nula, se decidió implementar el caso 12, puesto que la mejora más notable del uso de *despiking after* se da para la hipótesis nula de media de movimiento de este caso. Así mismo, el *despiking* favorece principalmente a las hipótesis relacionadas con los escaneos, por lo que el uso de Friston ayuda de manera complementaria a cumplir la hipótesis de movimiento, siendo este una importante fuente de ruido a eliminar para obtener resultados consistentes.

En conclusión, eligiendo esta configuración de eliminación de ruido, se seleccionaron 16 componentes para los regresores WM y CSF, se implementó la teoría Friston, se aplicó una eliminación de picos tras el proceso, y el resto de la configuración se mantuvo por defecto.

A continuación, se muestran las gráficas de calidad empleadas para validar la configuración elegida. Se observa la distribución de valores de conectividad funcional tras la eliminación de ruido configurada en la *Figura 15*, y el solapamiento con la hipótesis nula obtenido en la *Figura 16*.

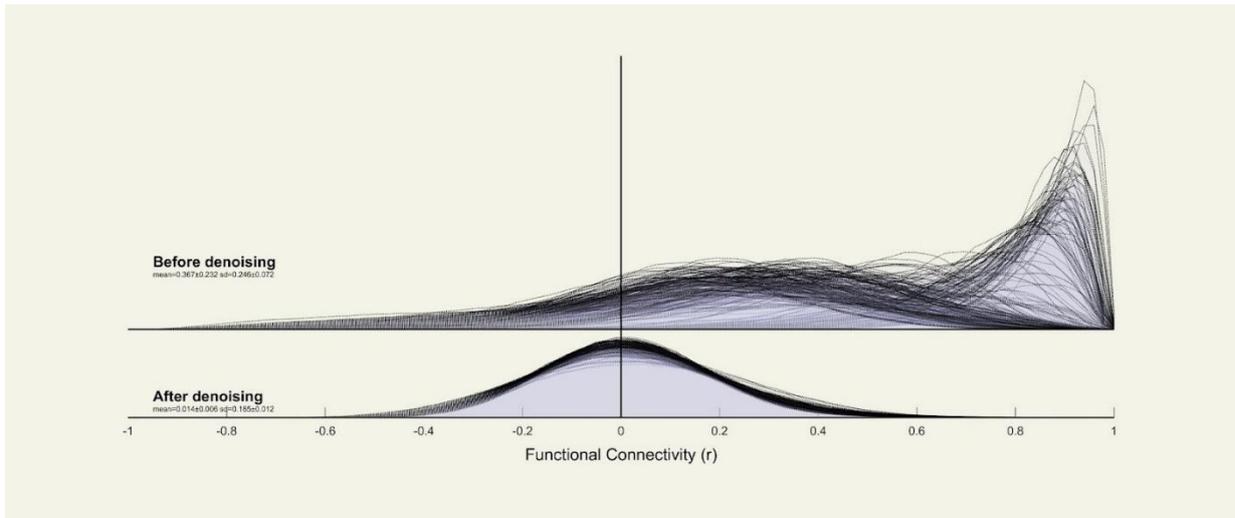


Figura 15. Gráfica FC de los resultados de eliminación de ruido con la configuración elegida.

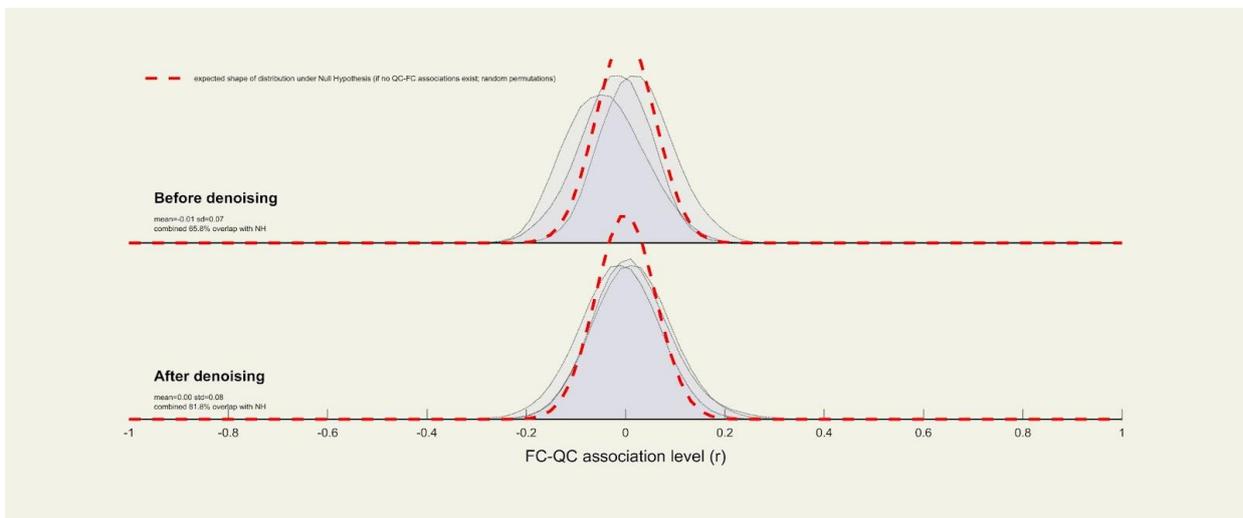


Figura 16. Gráfica FC-QC global de los resultados de eliminación de ruido con la configuración seleccionada.

3.2 Resultados del análisis de conectividad funcional y su discusión

A continuación, se muestran los resultados de los diferentes análisis realizados, en que se ha evaluado y comparado la influencia de las variables de estudio. Así mismo, se lleva a cabo la discusión de los resultados de cada análisis y la comparación entre ellos. Por último, se contrastarán los resultados de este trabajo con los obtenidos en otros estudios consultados.

3.2.1 Análisis 1: Comparación entre pacientes y controles. Uso de edad como covariable.

Se comparó la conectividad funcional entre pacientes y controles, con su edad como covariable. Se hizo el análisis que incluye todas las regiones; es decir, la red de modo por defecto y las regiones de interés. Se analizaron los resultados obtenidos mediante el enfoque de inferencia a nivel de clúster “Estadísticas paramétricas multivariadas de conectividad de red funcional (FNC)”, al ser el que aportó los resultados más contundentes. Esto se debe a que fue el más restrictivo y sus resultados fueron compartidos por los otros enfoques.

A continuación, se detallan las conexiones entre regiones que presentaron diferencias significativas de conectividad funcional entre grupos en base al enfoque seleccionado. En la *Tabla 3* se encuentra el valor estadístico de cada una, así como sus p-valor (sin corregir y corregido) correspondientes. En ella, también se recogen los valores de correlación de cada conexión para cada grupo.

Tabla 3. Información sobre las conexiones entre regiones que presentaron diferencias significativas de conectividad funcional entre el grupo de pacientes y el grupo de controles.

Conexión	Correlación Pacientes	Correlación Controles	Estadístico T	p-valor (sin corregir)	p-valor (corregido por FDR)
Putamen i - Caudado d	0,3736	0,4529	-3,48	0,000574	0,008031
Putamen d - Caudado i	0,4494	0,5252	-3,30	0,001081	0,015137
Caudado d - Hipocampo d	-0,1437	-0,0794	-3,21	0,001492	0,018182
Caudado d - Putamen d	0,4987	0,5615	-2,95	0,003403	0,015880
Hipocampo d - Hipocampo i	0,7657	0,8459	-2,93	0,003718	0,018182
Hipocampo d - Caudado i	-0,1964	-0,1396	-2,91	0,003896	0,027273
Hipocampo d - Amígdala i	0,4107	0,4716	-2,74	0,006492	0,018842

Conexión	Correlación Pacientes	Correlación Controles	Estadístico T	p-valor (sin corregir)	p-valor (corregido por FDR)
Caudado i - Putamen i	0,4388	0,5007	-2,56	0,011002	0,051345
Hipocampo d - Amígdala d	0,6281	0,6898	-2,24	0,025745	0,060072
Putamen d - Tálamo i	0,1047	0,1522	-2,24	0,026104	0,361054
Caudado d - Hipocampo i	0,0214	0,0643	-1,98	0,049102	0,229143

En cuanto al conjunto del clúster, se tuvo un estadístico $F(4.278) = 3,91$. Su p-valor sin corregir fue 0,004152. El p-valor corregido mediante FDR fue 0,024911, lo que corrobora la significancia de las conexiones en base al enfoque utilizado.

A continuación, se muestra en la *Figura 17* la representación gráfica en forma de matriz simétrica de los valores de los estadísticos recogidos en la *Tabla 3*.

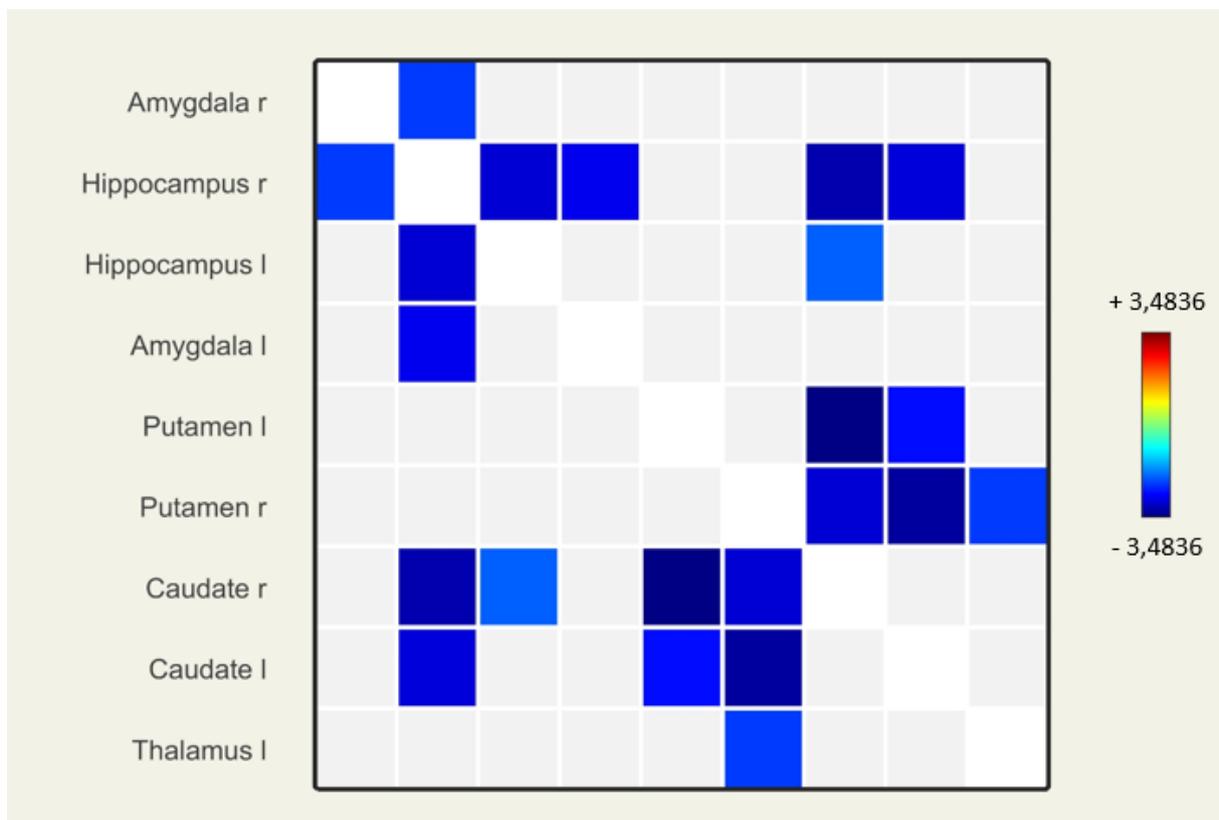


Figura 17. Matriz simétrica de los estadísticos de las diferencias de conectividad funcional entre los grupos pacientes y controles que resultaron significativas para las conexiones que se muestran.

En este análisis, la diferencia de correlaciones más significativa entre grupos se dio entre el putamen y el núcleo caudado. La diferencia de correlación entre el putamen izquierdo y el núcleo caudado derecho fue ligeramente más significativa (-3,48), que en el caso del putamen derecho y caudado izquierdo (-3,30). También se presentaron cambios entre los hemisferios derechos (-2,95) y entre los izquierdos (-2,56) de ambos.

El núcleo caudado y el putamen, conforman el núcleo estriado perteneciente a los ganglios basales (Sierra et al., 2019). El putamen procesa información para el control de los movimientos y el núcleo caudado asegura su ejecución precisa. Así mismo, ambos están implicados en la memoria, las emociones y la toma de decisiones, por lo que se consideran estructuras influyentes en el estado cognitivo (*Ganglios basales*, 2023). Esto explica que las conexiones entre dichas regiones se vean alteradas en el Alzheimer y el deterioro cognitivo leve respecto al estado cognitivo normal.

La tercera diferencia de conexión más fuerte se produjo entre el hemisferio derecho del núcleo caudado y el hipocampo derecho (-3,21). Además, se encontró un cambio de correlación entre el hipocampo derecho y el núcleo caudado izquierdo (-2,91); así como entre el hipocampo izquierdo y el núcleo caudado derecho (-1,98). Los hemisferios izquierdos de estas estructuras no presentaron alteraciones de conectividad funcional significativas entre los pacientes y los controles. Cabe resaltar que la comunicación entre ambos hemisferios del hipocampo se vio alterada (-2,93).

El hipocampo constituye una de las principales áreas cerebrales en los procesos cognitivos, especialmente en el aprendizaje y la memoria (*El Hipocampo: Historia, Estructura y Función*, s. f.). Esto explica que sufra un deterioro significativo en estados de demencia y enfermedad de Alzheimer, lo que se refleja en un descenso de su actividad y su conectividad con otras regiones. Además, juega un papel importante en la ubicación espacial y el procesamiento de las emociones (*El Hipocampo: Historia, Estructura y Función*, s. f.), capacidades que también se ven deterioradas en el grupo de pacientes.

Otras diferencias considerables en la conectividad funcional entre grupos se dieron para el hemisferio derecho del hipocampo con los lados izquierdo (-2,74) y derecho (-2,24) de la amígdala. Además, hubo alteraciones funcionales entre grupos en la conexión del putamen derecho y el tálamo izquierdo (-2,24).

La amígdala es una estructura perteneciente al sistema límbico que procesa la información emocional y la integra en la conducta. Actúa ante estímulos como el miedo, ejecutando o inhibiendo conductas. Además, es clave para la memoria episódica y el aprendizaje con un componente emocional; así como para el análisis de situaciones sociales. (*Amígdala: Qué Es y Función*, 2022)

También resultan representativos los efectos en el tálamo, puesto que es una región situada en el encéfalo e implicada en la interpretación sensitiva, así como en la integración de la misma en la planificación motora. Además, juega un papel fundamental en funciones cognitivas complejas, como la ejecución de tareas, la memoria, la atención y el lenguaje. (Bartolomé y Fernández, 2004)

Los valores de correlación mostraron que ambos grupos coincidieron en el tipo de conexión que se obtuvo para cada par de regiones. Las conexiones entre el caudado derecho y el hipocampo derecho, y entre el caudado izquierdo y el hipocampo derecho, fueron indirectas. Esto significa que cuando una de las regiones implicadas se activa, la otra se desactiva. Cabe destacar que el hipocampo derecho presentó una correlación inversa mayor con ambos hemisferios del caudado en pacientes que en controles.

El resto de conexiones detalladas en la Tabla 3 fueron directas, lo que hace referencia a que la activación y desactivación de las regiones que las componen se dan de manera conjunta. Así mismo, para estas conexiones se tuvo una correlación directa mayor en el grupo de controles que en el de pacientes.

Para todas las conexiones encontradas, se obtuvo una mayor conectividad funcional en el grupo de controles respecto al grupo de pacientes, lo que supone que se rechaza la hipótesis nula planteada en este análisis comparativo. Es decir, se comprueba que la conectividad funcional es mayor en controles que en pacientes.

Para corroborar la necesidad de incluir la edad en el modelo, se analizaron los efectos de prescindir de ella. Los valores de las diferencias entre grupos fueron ligeramente superiores. Además, se encontró un cambio en la conectividad funcional entre la amígdala derecha y el hipocampo izquierdo que no apareció al tener en cuenta la edad, lo que significa que se debe a ella. Esto demuestra la importancia de introducir la edad como variable de confusión en el modelo, ya que si no se considera, se estarían interpretando como diferencias de conectividad funcional entre estados cognitivos aquellas que realmente son a causa de la edad.

Por otra parte, se realizó el análisis que tuvo en cuenta únicamente las ROIs, obteniendo resultados significativos coherentes con los extraídos en el análisis explicado, que ya incluye los efectos en las regiones de interés. Al estudiar de manera independiente la conectividad funcional en la red de modo por defecto, los distintos enfoques coincidieron en que no hubo resultados consistentes. Esto es congruente con las diferencias de conectividad funcional entre grupos encontradas en el análisis de la DMN y las ROIs, puesto que aquellas que fueron significativas se debieron únicamente a los efectos en las regiones de interés. Por tanto, todos los resultados significativos quedaron incluidos en el análisis detallado en este apartado, que estudió las diferencias de conectividad funcional entre grupos para todos los pares de regiones.

3.2.2 Análisis 2: Comparación entre pacientes con Alzheimer y pacientes con deterioro cognitivo leve. Uso de edad como covariable

Se comparó la conectividad funcional entre sujetos con Alzheimer y con deterioro cognitivo leve en todas las regiones, tanto las pertenecientes a la DMN, como las ROIs. Se utilizó el mismo enfoque de inferencia a nivel de clúster que el primer análisis, para que lo obtenido sea comparable con el apartado anterior, y estudiar si, dentro del grupo de pacientes, hay diferencias relevantes.

De manera análoga al caso anterior, se especifican las conexiones entre regiones que tuvieron diferencias significativas de conectividad funcional entre grupos. En la *Tabla 4* se encuentra el valor estadístico de cada una, así como sus correspondientes p-valor (sin corregir y corregido). En ella, también se detallan los valores de correlación de cada conexión para cada grupo.

Tabla 4. Información sobre las conexiones entre regiones que presentaron diferencias significativas de conectividad funcional entre el grupo de Alzheimer y el de DCL.

Conexión	Correlación Alzheimer	Correlación Deterioro Cognitivo Leve	Estadístico T	p-valor (sin corregir)	p-valor (corregido por FDR)
Caudado i - Putamen d	-0,1771	-0,0517	-3,51	0,000530	0,007426
Caudado i - CórteX Prefrontal Medial	-0,0500	0,0395	-2,81	0,005353	0,037470
Caudado i - Amígdala i	-0,0734	0,0091	-2,63	0,009011	0,042050
Caudado d - Putamen i	-0,1514	-0,0644	-2,45	0,014719	0,090632
Caudado d - Tálamo i	-0,0242	0,0588	-2,33	0,020781	0,090632
Caudado d - Tálamo d	-0,0407	0,0446	-2,28	0,023124	0,090632
Caudado d - Putamen d	-0,1293	-0,0532	-2,24	0,025895	0,090632
Caudado i - Putamen i	-0,1331	-0,0487	-2,23	0,026391	0,184740
Tálamo d - Hipocampo i	0,0590	-0,0100	2,04	0,042009	0,266656
Caudado d - Amígdala i	-0,0625	0,0021	-2,02	0,044357	0,310500

En referencia al total del clúster, se tuvo un estadístico $F(4.278) = 4,01$. Su p-valor sin corregir fue 0,003504. El p-valor corregido mediante FDR fue 0,021026, lo que corrobora la significancia de las conexiones en base al enfoque utilizado.

A continuación, se muestra en la *Figura 18* la representación gráfica en forma de matriz simétrica de los valores de los estadísticos recogidos en la *Tabla 4*.

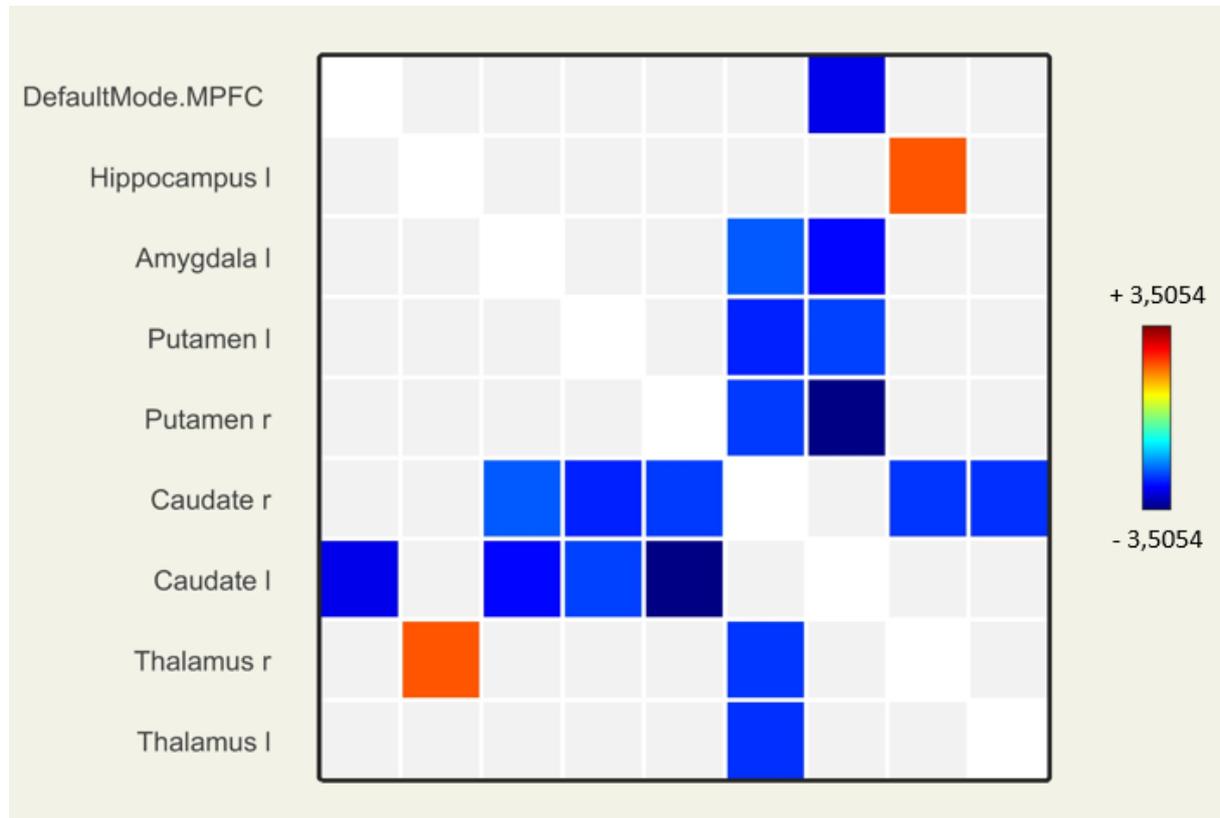


Figura 18. Matriz simétrica de los estadísticos de las diferencias de conectividad funcional entre los grupos Alzheimer y deterioro cognitivo leve que resultaron significativas para las conexiones que se muestran.

La diferencia más significativa se dio entre el hemisferio derecho del putamen y el izquierdo del núcleo caudado (-3,51). También se apreciaron cambios funcionales entre grupos para la conexión entre el putamen izquierdo y núcleo caudado derecho (-2,45). Además, hubo variaciones de correlación entre los lados derechos (-2,24) e izquierdos (-2,23) de ambas estructuras.

El putamen y el núcleo caudado, como se explicó anteriormente, son estructuras cerebrales estrechamente ligadas a las funciones cognitivas. Por tanto, es coherente que se aprecien diferencias significativas en sus conexiones al comparar sujetos con deterioro cognitivo leve y aquellos con enfermedad de Alzheimer. Cabe destacar que el núcleo caudado estuvo implicado en todas las conexiones que presentaron una disminución de conectividad funcional en el Alzheimer respecto al DCL. Por tanto, el efecto en esta estructura es relevante a la hora de distinguir entre ambos estados cognitivos.

Así mismo, se encontraron diferencias significativas para las conexiones de la amígdala izquierda con el lado izquierdo (-2,63) y el lado derecho (-2,02) del núcleo caudado. Cabe destacar que el lado

derecho del núcleo caudado disminuyó su conectividad con los lados izquierdo (-2,33) y derecho (-2,28) del tálamo en los casos de Alzheimer.

La amígdala presentó una conectividad funcional reducida con otras regiones en el grupo de Alzheimer; lo que es coherente, puesto que un mayor deterioro cognitivo, está relacionado con una mayor pérdida de las funciones explicadas anteriormente que se relacionan con la amígdala. Un efecto similar ocurrió con el tálamo, ya que muestra una correlación reducida con otras regiones. Esto es coincidente con la pérdida progresiva de funciones cognitivas complejas en las que está implicado, hecho que se agrava en la enfermedad de Alzheimer respecto al deterioro cognitivo leve.

No obstante, la actividad entre el hemisferio derecho del tálamo y el del hipocampo se vio incrementada (2,04) en el grupo de Alzheimer frente al grupo de deterioro cognitivo leve. Algunas investigaciones apuntan a que la hiperactividad del hipocampo puede estar ligada a mecanismos compensatorios cerebrales ante la enfermedad. No obstante, algunos estudios recientes hacen referencia a otras hipótesis relacionadas con la inflamación, la neurotransmisión alterada y la plasticidad cerebral (Setti et al., 2017).

Al comparar los efectos entre una región de interés y la DMN, se corroboró una disminución de conectividad funcional en el Alzheimer respecto al deterioro cognitivo leve. Concretamente, la corteza prefrontal medial de la red de modo por defecto vio disminuida su conexión con el núcleo caudado izquierdo (-2,81).

La degradación de la red de modo por defecto en esta región involucra una pérdida de capacidades cognitivas características de estados de demencia. Esto se debe a que la corteza prefrontal medial tiene una importante función en la toma de decisiones, influye en la memoria de trabajo y se relaciona con la capacidad de atención y la adaptación cognitiva (Jobson et al., 2021). Además, se relaciona con la cognición social y el autoconocimiento (Wagner et al., 2012).

Por lo que respecta a los valores de correlación, al tener en cuenta las diferencias entre pacientes según su estado cognitivo en este análisis, se comprobó que los grupos presentaban distinto tipo de conexión en algunas de las detalladas en la *Tabla 4*. En la mayoría de las conexiones que ocurrió esto, la correlación positiva, que representa la conectividad directa, se dio para el grupo de deterioro cognitivo leve; y la correlación negativa, que corresponde a la conectividad inversa, se dio para el grupo de Alzheimer. No obstante, hubo una excepción en la conexión entre el tálamo derecho y el hipocampo izquierdo, en la que fue el grupo de Alzheimer el que presentó una conectividad directa, mientras que el de deterioro cognitivo leve mostró una conectividad inversa.

En todas las conexiones en que estuvo implicado el núcleo caudado los pacientes con Alzheimer presentaron mayor anticorrelación que los pacientes con deterioro cognitivo leve. Es decir, la conexión inversa entre el caudado y otras regiones fue más pronunciada en Alzheimer que en deterioro cognitivo leve.

Los sujetos con Alzheimer mostraron menor conectividad funcional que los sujetos con DCL en todas las conexiones excepto en la existente entre el tálamo derecho y el hipocampo izquierdo, en la que los sujetos con Alzheimer presentaron mayor conectividad funcional que los que tienen DCL. Para el resto de conexiones se probó que la hipótesis de que la conectividad funcional en Alzheimer es mayor que en deterioro cognitivo leve no es cierta.

Solo se obtuvieron resultados significativos cuando se incluyó la covariable edad. Esto se debe a que sin ella el modelo podría no haber encontrado diferencias relevantes entre las conexiones que se dan

en cada grupo, ya que se darían interacciones de los efectos con otras variables que no se han tenido en cuenta impidiendo detectar resultados relevantes.

Este análisis comparativo de la conectividad funcional entre el grupo de sujetos con Alzheimer y el grupo con deterioro cognitivo leve, se probó para las otras dos variantes de análisis en función del conjunto de áreas cerebrales a estudiar. Al examinar el impacto en la red de modo por defecto no se obtuvieron resultados significativos. Así mismo, analizando únicamente los efectos del grupo en las ROIs tampoco se consiguieron resultados concluyentes. No obstante, en el análisis conjunto que se ha explicado en este apartado, si se encontraron diferencias de conectividad funcional entre ambos grupos. Por tanto, las diferencias de conectividad funcional significativas fueron las obtenidas al analizar los cambios en todas las regiones de manera conjunta, lo que permite analizar la conexión entre regiones de la DMN y las ROIs.

Comparando los análisis 1 y 2, se encontraron regiones comunes que participaron en conexiones con cambios de conectividad funcional significativos entre grupos. Las regiones que se vieron afectadas en ambos análisis fueron el putamen, el caudado, el hipocampo, la amígdala y el tálamo. Esto indica que existen cambios en ellas entre los tres estados cognitivos contemplados, lo que permite discernir entre pacientes y controles; así como diferenciar el estado cognitivo dentro del grupo de pacientes. Por tanto, corrobora la hipótesis de que la enfermedad produce alteraciones graduales a medida que avanza el deterioro cognitivo. Así mismo, se observaron cambios en el córtex prefrontal medial de la DMN entre el deterioro cognitivo leve y el Alzheimer, lo que aportó más información para identificarlos. Por último, fueron relevantes los cambios de anticorrelación que se encontraron entre los dos primeros análisis. En el Análisis 1 ya se detectó una mayor anticorrelación en pacientes que en controles entre el hipocampo derecho y ambos hemisferios del caudado. Al centrarse en las diferencias entre pacientes según su estado cognitivo en el Análisis 2, se comprobó que todas las conexiones que implicaron al caudado tuvieron mayor anticorrelación en el grupo de Alzheimer que en el de DCL. Esto permite distinguir entre ambos estados cognitivos.

3.2.3 Análisis 3: Comparación entre mujeres con Alzheimer y hombres con Alzheimer. Uso de edad como covariable

Se realizó la comparación de conectividad funcional entre mujeres con Alzheimer y hombres con Alzheimer, usando la edad como covariable. Para ello, se analizó este efecto en la red de modo por defecto y las regiones de interés. El enfoque de inferencia a nivel de clúster utilizado fue “Estadísticas de aleatorización/permutación de agrupamiento espacial por pares (SPC)”, al aportar los resultados más robustos.

A continuación, se especifican las conexiones entre regiones que tuvieron diferencias significativas de conectividad funcional entre grupos. En la *Tabla 5* se recoge el valor estadístico de cada conexión, así como sus p-valor (sin corregir y corregido) asociados. Así mismo, se detallan los valores de correlación de cada conexión para cada grupo.

Tabla 5. Información sobre las conexiones entre regiones que presentaron diferencias significativas de conectividad funcional entre el grupo de mujeres con AD y el de hombres con AD.

Conexión	Correlación mujeres con Alzheimer	Correlación hombres con Alzheimer	Estadístico T	p-valor (sin corregir)	p-valor (corregido por FDR)
Putamen i - Córtex Parietal Lateral d	0,1579	-0,0470	3,49	0,000558	0,058540
Putamen d - Córtex Parietal Lateral d	0,1407	-0,0335	3,04	0,002578	0,135366

Respecto al clúster formado por estas conexiones, se tuvo un estadístico de Masa=42,88. Su p-valor sin corregir fue 0,033756. El p-valor corregido por FDR fue igual al obtenido sin corregir. Por último, el p-valor con corrección FWE fue 0,048000. Por tanto, se corrobora la significancia del clúster en base a los criterios del enfoque de inferencia a nivel de clúster elegido.

En la Figura 19 se observa la representación gráfica en forma de matriz simétrica de los valores de los estadísticos recogidos en la *Tabla 5*.

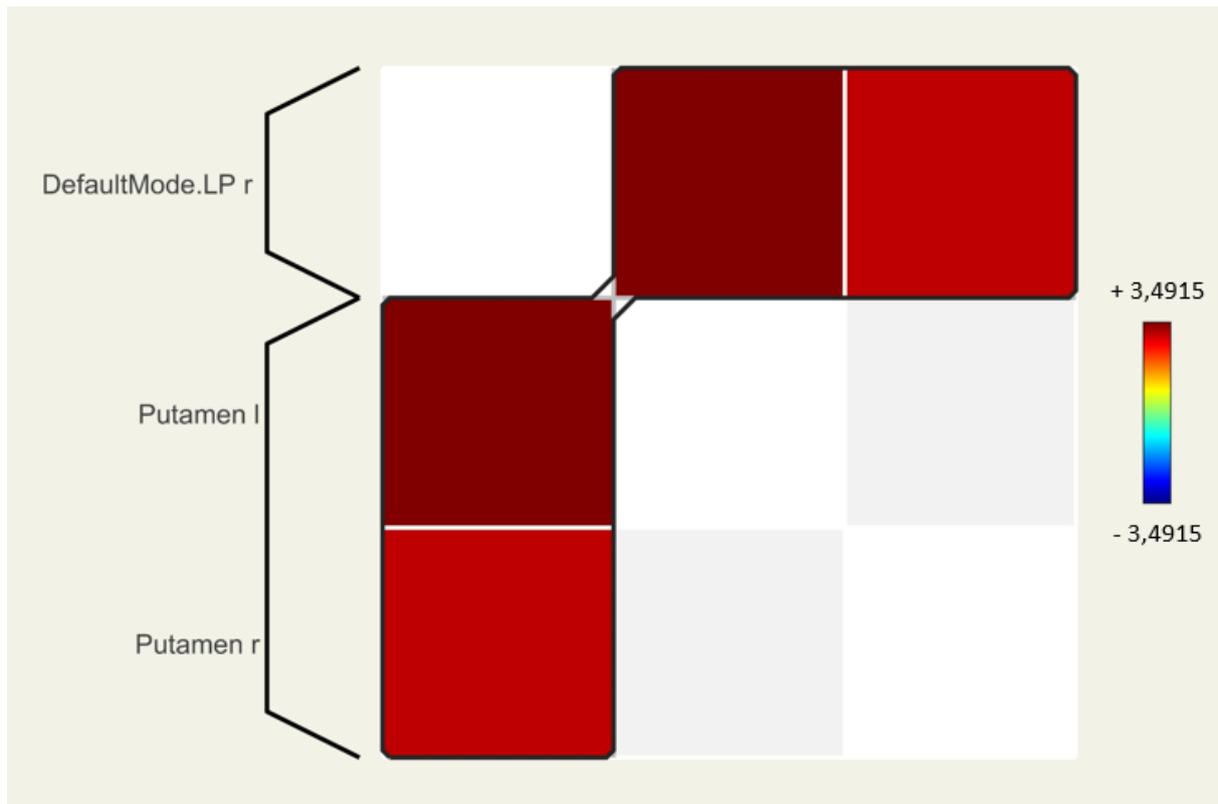


Figura 19. Matriz simétrica de los estadísticos de las diferencias de conectividad funcional entre el grupo de mujeres con Alzheimer y el de hombres con Alzheimer que resultaron significativas para las conexiones que se muestran.

Las diferencias de conectividad funcional significativas entre grupos se dieron en las conexiones de la corteza parietal lateral derecha y el putamen. La conectividad de este elemento de la DMN con el putamen izquierdo fue superior (3,49) a la que tuvo con el putamen derecho (3,04). Ambas fueron positivas, lo que indica que se cumple la hipótesis inicial de que las mujeres con Alzheimer presentan mayor conectividad funcional que los hombres con Alzheimer.

La diferencia de conectividad entre estas áreas aporta información sobre cuáles son las funciones que pueden verse más deterioradas en los hombres con Alzheimer. El putamen, como se mencionó anteriormente, está relacionado con la memoria y la toma de decisiones, función en que también está implicada la corteza parietal lateral. Esta, concretamente, desempeña una función de integración de la información. Además, está involucrada en la percepción espacial y en habilidades del lenguaje (Bisley y Goldberg, 2010).

Teniendo en cuenta los valores de correlación de cada grupo para las conexiones significativas encontradas, que figuran en la *Tabla 5*, se comprobó que las dos resultaron positivas para el grupo de mujeres con Alzheimer y negativas para el grupo de hombres con Alzheimer. Esto implica que existe una diferencia entre ambos sexos tal que en las mujeres las regiones implicadas se conectarían de manera directa; y en los hombres, de forma inversa.

Se observó que hay un efecto significativo en las regiones mostradas que cumple la hipótesis propuesta. Esto implica que en las regiones mencionadas se cumple la hipótesis nula planteada de que las mujeres con Alzheimer tienen una mayor conectividad funcional que los hombres con Alzheimer.

La implementación de la covariable edad fue fundamental para encontrar conexiones con diferencias de conectividad funcional significativas. Esto se debe a que tenerla en cuenta evita que sus efectos puedan interactuar con los del grupo y que el modelo no pueda discernir conexiones significativas por la confusión que causa la edad.

Al realizar dos análisis para evaluar los efectos sobre la DMN y las ROIs por separado, ninguno de los casos mostró resultados significativos. Los distintos enfoques de inferencia a nivel de clúster coincidieron en que las diferencias en estos casos no fueron consistentes. Por tanto, los resultados significativos quedaron recogidos en el análisis detallado en este apartado.

3.2.4 Análisis 4: Comparación entre mujeres con deterioro cognitivo leve y hombres con deterioro cognitivo leve. Uso de edad como covariable

Por último, se llevó a cabo la comparación de conectividad funcional entre mujeres con DCL y hombres con DCL, usando la edad como covariable. Para el conjunto de la red de modo por defecto y las regiones anatómicas de interés, no se obtuvieron diferencias significativas. Lo mismo ocurrió al realizar estos dos análisis únicamente para las ROIs. No obstante, sí se encontraron diferencias significativas en el análisis de conectividad funcional entre grupos en la DMN, lo que se detalla. Se empleó el mismo enfoque de inferencia a nivel de clúster que en el análisis anterior, con el fin de comparar sus efectos y estudiar conjuntamente la influencia del sexo en el desarrollo del deterioro cognitivo hasta el Alzheimer.

A continuación, se detalla la conexión entre regiones que presentó diferencias significativas de conectividad funcional entre grupos. En la *Tabla 6* se encuentra su valor estadístico y sus p-valor asociados (sin corregir y corregido). Así mismo, se detallan los valores de correlación de esta conexión para cada grupo.

Tabla 6. Información sobre las conexiones entre regiones que presentaron diferencias significativas de conectividad funcional entre el grupo de mujeres con MCI y el de hombres con MCI.

Conexión	Correlación mujeres con Alzheimer	Correlación hombres con Alzheimer	Estadístico T	p-valor (sin corregir)	p-valor (corregido por FDR)
Córtex Prefrontal Medial – Córtex Parietal Lateral i	0,1117	-0,0363	2,99	0,003044	0,018263

Respecto al clúster formado por estas conexiones, se tuvo un estadístico de Masa=17,87. Su p-valor sin corregir fue 0,017667. El p-valor corregido por FDR coincidió con el anterior. El p-valor con corrección FWE fue 0,01700. Por tanto, se corrobora la significancia del clúster en base a los criterios del enfoque de inferencia a nivel de clúster elegido.

En la Figura 20 se observa la representación gráfica en forma de matriz simétrica de los valores de los estadísticos recogidos en la *Tabla 6*.

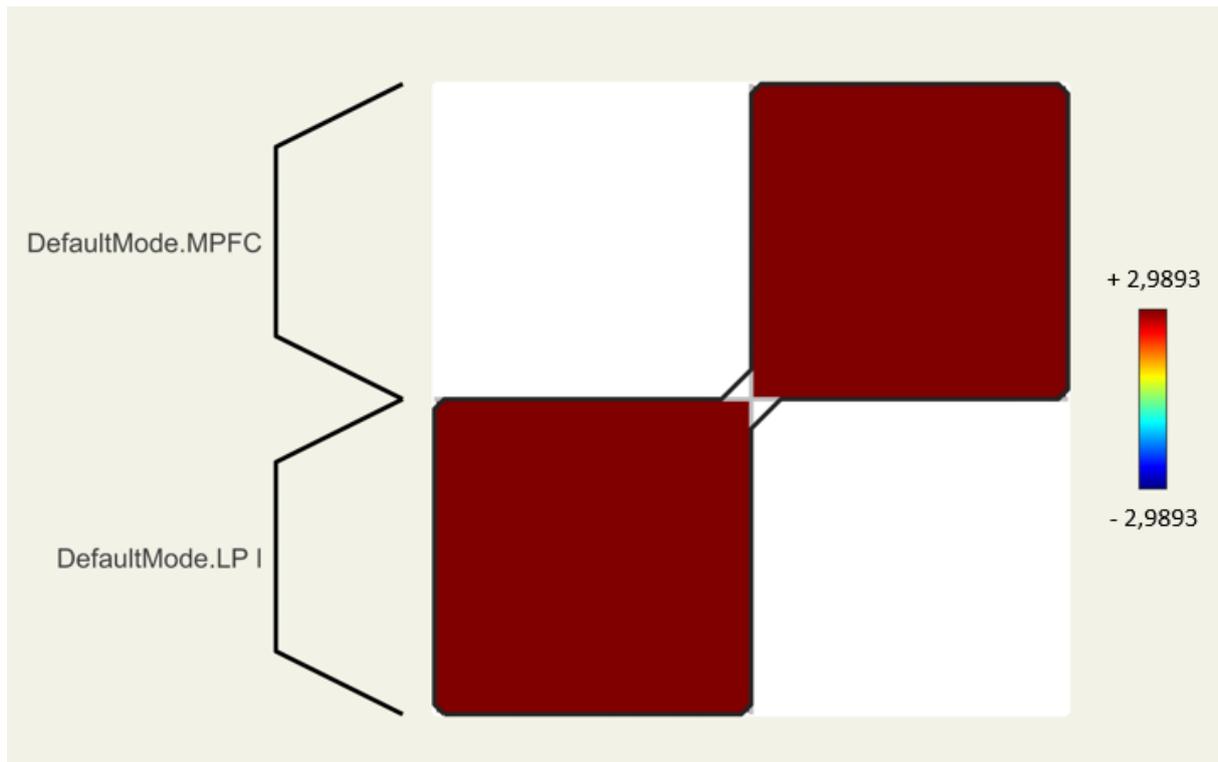


Figura 20. Matriz simétrica de los estadísticos de las diferencias de conectividad funcional entre el grupo de mujeres con deterioro cognitivo leve y el de hombres con deterioro cognitivo leve que resultaron significativas para las conexiones que se muestran.

En este análisis, se obtuvo una diferencia de conectividad funcional significativa entre grupos para la conexión entre la corteza parietal lateral izquierda y la corteza prefrontal medial (2,99). Este valor fue positivo, lo que indica que la correlación entre estas regiones en el deterioro cognitivo leve es mayor en mujeres que en hombres.

La interacción entre dos elementos de la red de modo por defecto aporta información sobre los cambios de conectividad que se producen en ella entre los grupos de estudio de este análisis. La alteración de la misma alerta de cambios en la memoria episódica y procesos referenciales (*Red de Modo Predeterminado*, s.f.).

El valor de la conexión significativa de este análisis, que se encuentra en la *Tabla 6*, mostró una correlación positiva en el caso de las mujeres con deterioro cognitivo leve; y una correlación negativa, en el caso de los hombres con deterioro cognitivo leve.

Al igual que en el análisis anterior, las diferencias de conectividad funcional entre sexos para un mismo estado cognitivo fueron significativas, en este caso, para los sujetos con deterioro cognitivo leve. La conexión encontrada cuya diferencia de conectividad funcional entre grupos es significativa, lleva a aceptar la hipótesis nula planteada para este análisis.

Fue relevante controlar la edad, puesto que es una variable de confusión que podría introducir diferencias que realmente se deben a ella u opacar conexiones que verdaderamente son significativas, como se ha comprobado en los análisis anteriores. Por ello, es importante incluir esta covariable para obtener resultados robustos y fidedignos a la comparación a valorar.

En los análisis 3 y 4, se ha estudiado la influencia del sexo en los cambios de conectividad funcional que se producen en cada estado cognitivo. En ambos análisis se apreciaron alteraciones entre el córtex parietal lateral y otras regiones. En el grupo de pacientes con Alzheimer se observaron cambios entre sexos entre dicha región y el putamen; mientras que en el grupo de DCL se vio alterada su conexión con el córtex prefrontal medial.

3.2.5 Comparación de resultados con los obtenidos en estudios previos

Respecto a las diferencias de conectividad funcional entre los tres estados cognitivos de estudio, existen diversas investigaciones que corroboran su significancia. Al comparar la actividad cerebral de controles y pacientes en el presente trabajo, se obtuvo que la conectividad funcional era menor en los pacientes que en los sujetos sanos. Esto es coherente con artículos donde se afirma que la organización de las redes cerebrales presenta alteraciones significativas en casos de deterioro cognitivo (Sun et al., 2014). Además, los estudios concuerdan en que la pérdida de actividad cerebral se relaciona con la degradación de materia gris (Sun et al., 2014; Liu et al., 2014). Así mismo, se hace referencia a una disminución de conectividad de la red sensoriomotora en pacientes con deterioro cognitivo leve y Alzheimer respecto a los controles (Damoiseaux et al., 2012). Este resultado coincide con los extraídos en el presente trabajo, puesto que se detectó un descenso de conectividad funcional en los pacientes en áreas relevantes para la integración de información sensorial y motora; como el putamen, el núcleo caudado, y el tálamo. También resultaron relevantes la amígdala y el hipocampo en la comparativa entre controles y sujetos. Los cambios de conectividad funcional en las cinco regiones mencionadas han sido encontrados también en otras investigaciones (Sun et al., 2014).

Al centrarse en la búsqueda de diferencias para discernir entre el deterioro cognitivo leve y el Alzheimer, los estudios apuntan a que la conectividad funcional disminuye conforme avanza la enfermedad. Esto se ve reflejado en la DMN y en las regiones de la corteza prefrontal y la amígdala (Sun et al., 2014; Damoiseaux et al., 2012), que mostraron cambios de conectividad en el presente trabajo. A pesar de que ciertas investigaciones apuntan a cambios de correlación en el precúneo y el córtex cingulado posterior (Liu et al., 2014), para el conjunto de imágenes empleado no se apreciaron las diferencias al realizar las comparaciones entre grupos. Cabe destacar que la hiperactividad del hipocampo en la enfermedad de Alzheimer ha sido detectada en otros estudios. Pese a no conocer la causa concreta, en algunas investigaciones se plantea que puede deberse a un mecanismo compensatorio (Sun et al., 2014). Así mismo, en otros artículos, se especifica que en la DMN hay un debilitamiento de las conexiones a larga distancia y una disminución del número de conexiones de corta distancia (Liu et al., 2014). Los estudios también coinciden en el carácter progresivo de estos efectos en la conectividad funcional entre el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer (Sun et al., 2014; Damoiseaux et al., 2012; Liu et al., 2014). Respecto a la organización de las conexiones, las publicaciones argumentan que en el Alzheimer existe una progresiva desconexión entre regiones, lo que produce pérdida del acoplamiento entre la conectividad funcional y la estructural (Sun et al., 2014).

Estos resultados se extrajeron a partir de imágenes de resonancia magnética funcional en reposo, que es considerada una herramienta útil para analizar la progresión del deterioro cognitivo leve al Alzheimer, así como los efectos del tratamiento (Damoiseaux et al., 2012).

El efecto de la edad fue necesario para tener unos resultados ajustados únicamente a las diferencias entre estados cognitivos que se están comparando (Damoiseaux et al., 2012). Esto se aplica tanto en la comparativa entre sujetos y pacientes, como en la distinción de los segundos en los grupos de

deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. Se encontró que todos los estudios comentados tuvieron en cuenta la edad (Sun et al., 2014; Damoiseaux et al., 2021; Liu et al., 2014).

En este trabajo también se analizaron las diferencias de conectividad entre sexos para un mismo estado cognitivo. Pese a que actualmente no existe una explicación sobre los cambios de conectividad funcional respecto al sexo en la enfermedad de Alzheimer, sí se tiene la hipótesis de que está relacionado con la edad (Kadlecova et al., 2023). Algunos estudios apuntan a que deben modelarse ambas por los efectos que pueden causar; sin embargo, otros no han encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo (Shafer et al., 2021). No obstante, en una publicación relacionada con la evolución natural de la conectividad cerebral en función del sexo, se informa de que, a medida que avanzan en edad, se encontró en las mujeres una mayor conectividad en la DMN posterior y una menor conexión en el córtex medial prefrontal. Concretamente, se detectó una mayor actividad cerebral en mujeres en el córtex cingulado posterior, así como en estructuras involucradas en la memoria, como el hipocampo. Esto concuerda con los resultados obtenidos en este trabajo, ya que en la enfermedad de Alzheimer se detectó una mayor conectividad de ambos lados del putamen con el córtex parietal lateral en el grupo de mujeres. Así mismo, el córtex parietal lateral presentó conexiones más fuertes con el córtex medial prefrontal en mujeres en los casos de deterioro cognitivo leve. Se hipotetiza que estos cambios pueden estar ligados a cambios neurofisiológicos durante la menopausia. Además, los estudios resaltan la importancia de considerar la variable sexo junto con la variable edad al analizar el deterioro cognitivo desde estados tempranos (Ficek-Tani et al., 2023).

4 Conclusiones

En este Trabajo de Fin de Grado se ha analizado la conectividad funcional de las redes de modo predeterminado y de otras regiones involucradas en el desarrollo de Alzheimer, a partir de un conjunto de imágenes de resonancia magnética con contraste BOLD, con el fin de hallar biomarcadores de la enfermedad.

Se ha encontrado que existen diferencias de conectividad funcional entre sujetos sanos y pacientes, que se hacen evidentes en conexiones en que están implicados el putamen, el núcleo caudado, el hipocampo, la amígdala y el tálamo. Además, dentro del grupo de los pacientes, se han detectado diferencias de conectividad funcional que permiten distinguir entre sujetos con deterioro cognitivo leve y sujetos con enfermedad de Alzheimer. Dichas variaciones ocurren en conexiones donde intervienen las regiones mencionadas anteriormente, así como la corteza prefrontal medial. Esto enfatiza la importancia de considerar la red de modo por defecto y otras regiones de interés en el desarrollo de Alzheimer en el análisis de la conectividad funcional.

En este estudio también se buscó encontrar posibles diferencias de conectividad funcional entre sexos para un mismo estado cognitivo. En individuos con deterioro cognitivo leve, las mujeres mostraron una mayor conectividad funcional que los hombres en conexiones entre la corteza parietal lateral y la corteza prefrontal medial. Así mismo, para el grupo de sujetos con enfermedad de Alzheimer, las mujeres también presentaron una conectividad funcional mayor a la de los hombres en conexiones que incluyeron la corteza parietal lateral y el putamen.

Cabe destacar la importancia de la selección de la edad como covariable para la obtención de resultados representativos. Añadir dicha variable de confusión al modelo, permite que se evalúen sus efectos, evitando así que interfiera en las diferencias de conectividad funcional encontradas entre los grupos de estudio de los diferentes análisis realizados.

Por tanto, puede concluirse que existe una conectividad funcional alterada entre las regiones mencionadas en los sujetos que presentan deterioro cognitivo frente a los sujetos sanos. Así mismo, se puede diferenciar el deterioro cognitivo leve de la enfermedad de Alzheimer al estudiar la conectividad funcional en las regiones que actúan como biomarcadores del desarrollo de Alzheimer. Además, se apreció una mayor conectividad funcional en mujeres que en hombres para un mismo estado cognitivo. Por último, fue importante implementar la edad como covariable en el modelo para evitar la confusión que puede generar en los resultados.

5. Bibliografía

- Ahmadi, H., Fatemizadeh, E., & Motie-Nasrabadi, A. (2020). Identifying brain functional connectivity alterations during different stages of Alzheimer's disease. *International Journal Of Neuroscience*, *132*(10), 1005-1013. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1860037>
- Amígdala: qué es y función* (2022, 7 septiembre). *Psyciencia*. Recuperado el 13 de mayo de 2024 de
- Andersson, J. L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., & Friston, K. (2001). Modeling geometric deformations in EPI time series. *NeuroImage*, *13*(5), 903–919. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0746>
- Arbizu, J., García-Ribas, G., Carrió, I., Garrastachu, P., Martínez-Lage, P., & Molinuevo, J. (2015). 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/Revista Española de Medicina Nuclear E Imagen Molecular*, *34*(5), 303-313. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2015.03.002>
- Armony, Jorge L., Trejo-Martínez, David, & Hernández, Dailett. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Neuropsicología Latinoamericana*, *4*(2), 36-50.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, *26*(3), 839-851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Bar-Joseph, Z., Gifford, D. K., & Jaakkola, T. S. (2001). Fast optimal leaf ordering for hierarchical clustering. *Bioinformatics (Oxford, England)*, *17 Suppl 1*, S22–S29. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/17.suppl_1.s22
- Bartolomé, M. V. P., & Fernández, V. L. (2004). El tálamo: aspectos neurofuncionales. *Dialnet*. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=865372#:~:text=El%20t%C3%A1lamo%2C%20adem%C3%A1s%20de%20su,memoria%20y%20la%20funci%C3%B3n%20ejecutiva>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal Of The Royal Statistical Society. Series B. Methodological*, *57*(1), 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Bisley, J. W., & Goldberg, M. E. (2010). Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annual review of neuroscience*, *33*, 1–21. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-152823>
- Ciric, R., Wolf, D. H., Power, J. D., Roalf, D. R., Baum, G. L., Ruparel, K., Shinohara, R. T., Elliott, M. A., Eickhoff, S. B., Davatzikos, C., Gur, R. C., Gur, R. E., Bassett, D. S., & Satterthwaite, T. D. (2017). Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *NeuroImage*, *154*, 174–187. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.020>

- Creavin, S. T., Noel-Storr, A. H., Smailagic, N., Giannakou, A., Ewins, E., Wisniewski, S., & Cullum, S. (2014). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's dementia and other dementias in asymptomatic and previously clinically unevaluated people aged over 65 years in community and primary care populations. *Revista Médica Clínica las Condes*.
- Cutanda, V., Moratal, D., & Arana, E. (2015). Automatic Brain Morphometry and Volumetry Using SPM on Cognitively Impaired Patients. *Revista IEEE América Latina*, 13(4), 1077-1082. <https://doi.org/10.1109/tla.2015.7106360>
- Damoiseaux, J. S., Prater, K. E., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2012). Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiology Of Aging*, 33(4), 828.e19-828.e30.
- El hipocampo: historia, estructura y función.* (s.f.). Recuperado el 13 de mayo de 2024 de <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/tepexi/article/download/3303/3277?inline=1>
- Ficek-Tani, B., Horien, C., Ju, S., Xu, W., Li, N., Lacadie, C., Shen, X., Scheinost, D., Constable, T., & Fredericks, C. (2023). Sex differences in default mode network connectivity in healthy aging adults. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 33(10), 6139–6151. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac491>
- Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1996). Movement-related effects in fMRI time-series. *Magnetic resonance in medicine*, 35(3), 346–355. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910350312>
- Functional Imaging Laboratory © (2023). *SPM12 Software - Statistical Parametric Mapping*. Recuperado el 25 de mayo de 2024 de <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>
- Ganglios basales.* (2023, 30 octubre). *Kenhub*. Recuperado el 25 de mayo de 2024 de <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/ganglios-basales>
- Gra Menéndez, S., Padrón Pérez, N., & Llibre Rodríguez, J. de J. (2002). Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 253-261. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002002000400006&lng=es&tlng=en
- Hallquist, M. N., Hwang, K., & Luna, B. (2013). The nuisance of nuisance regression: Spectral misspecification in a common approach to resting-state fMRI preprocessing reintroduces noise and obscures functional connectivity. *NeuroImage*, 82, 208-225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.116>
- Henson, R., Buechel, C., Josephs, O., & Friston, K. (1999). The slice-timing problem in event-related fMRI. *NeuroImage*. <https://discovery.ucl.ac.uk/5679/1/5679.pdf>
- Institute Of Physics. (s.f.) Tomografía por emisión de positrones (TEP). *IOPScience*. Recuperado el 18 de abril de 2024 de <https://spark.iop.org/positron-emission-tomography-pet>
- Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA). (2023, abril 5). Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer. Recuperado el 20 de abril de 2024 de <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>

- Jafri, M. J., Pearlson, G. D., Stevens, M., & Calhoun, V. D. (2008). A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *NeuroImage*, *39*(4), 1666–1681. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.001>
- Jahn, A. (2019). Chapter #7: Denoising. In Andy's Brain Book 1.0 documentation (pp. 1-24). https://andysbrainbook.readthedocs.io/en/stable/FunctionalConnectivity/CONN_ShortCourse/CONN_07_Denoising.html
- Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., Puerta, E., & Ramírez, M. J. (2021). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Advances in Laboratory Medicine*, *2*(1), 39–50. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
- Jobson, D. D., Hase, Y., Clarkson, A. N., & Kalaria, R. N. (2021). The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia. *Brain communications*, *3*(3), fcab125. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab125>
- Kadir, A., Almkvist, O., Forsberg, A., Wall, A., Engler, H., Långström, B., & Nordberg, A. (2012). Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. *Neurobiology Of Aging*, *33*(1), 198.e1-198.e14.
- Kadlecova, M., Freude, K., & Haukedal, H. (2023). Complexity of Sex Differences and Their Impact on Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, *11*(5), 1261. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051261>
- Kato, T., Inui, Y., Nakamura, A., & Ito, K. (2016). Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Research Reviews*, *30*, 73-84. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.02.003>
- Kinahan, P. E., & Fletcher, J. W. (2010). Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, *31*(6), 496–505. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2010.10.001>
- Liu, Y., Yu, C., Zhang, X., Liu, J., Duan, Y., Alexander-Bloch, A., Liu, B., Jiang, T., & Bullmore, E. (2014). Impaired long distance functional connectivity and weighted network architecture in Alzheimer's disease. <https://www.semanticscholar.org/paper/Impaired-long-distance-functional-connectivity-and-Liu-Yu/de2d20deb54eb365dfab9fab9d4c93a8fadd2a80>
- Marcus, C., Mena, E., & Subramaniam, R. M. (2014). Brain PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Clinical nuclear medicine*, *39*(10), e413–e426.
- McGill University Health Centre. (s.f.). *The Neuro*. <https://muhc.ca/The-Neuro>
- Musa, G., Henríquez, F., Muñoz-Neira, C., Delgado, C., Lillo, P., & Slachevsky, A. (2017). Utility of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) in the assessment of a sample of patients with Alzheimer's disease in Chile. *Dementia & neuropsychologia*, *11*(2), 129–136. <https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-020005>
- National Institute Of Biomedical Imaging And Bioengineering. *Imagen por Resonancia Magnética (IRM)*. (s. f.-b). <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/imagen-por-resonancia-magn%C3%A9tica-irm>
- Nieto-Castanon, A. (2020). Handbook of fcMRI methods in CONN. Boston, MA: Hilbert Press

- Nieto-Castanon, A. (2020a). FMRI minimal preprocessing pipeline. *Hilbert Press eBooks* (pp. 3-16). <https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2207.6599>
- Nieto-Castanon, A. (2020b). FMRI denoising pipeline. *Hilbert Press eBooks* (pp. 17-25). <https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2207.6600>
- Nieto-Castanon, A. (2020c). Functional Connectivity measures. *Hilbert Press eBooks* (pp. 26-62). <https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2207.6601>
- Nieto-Castanon, A. (2020d). General Linear Model. *Hilbert Press eBooks* (pp. 63-82). <https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2207.6602>
- Nieto-Castanon, A. (2020e). Cluster-level inferences. *Hilbert Press eBooks* (pp. 83-104). <https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2207.6603>
- NITRC: *Artifact Detection Tools (ART)*. (s.f.). Recuperado el 23 de abril de 2024 de https://www.nitrc.org/projects/artifact_detect/
- NITRC: *CONN: functional connectivity toolbox* (s.f.). Recuperado el 2 de mayo de 2024 de <https://www.nitrc.org/projects/conn/>
- Petersen, R. C., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Donohue, M. C., Gamst, A. C., Harvey, D. J., Jack, C. R., Jr, Jagust, W. J., Shaw, L. M., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q., & Weiner, M. W. (2010). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*, *74* (3), 201–209. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cb3e25>
- Proal, E., Alvarez-Segura, M., de la Iglesia-Vayá, M., Martí-Bonmatí, L., Castellanos, F. X., & Spanish Resting State Network (2011). Actividad funcional cerebral en estado de reposo: redes en conexión [Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks]. *Revista de neurología*, *52 Suppl 1*(0 1), S3–S10. (PMID: 21365601).
- Red de Modo Predeterminado*. (s.f.). *Psychology Today*. Recuperado el 16 de mayo de 2024 de <https://www.psychologytoday.com/es/fundamentos/red-de-modo-predeterminado>
- Rojas, C. G., De Guevara, D. L., Jaimovich, F. R., Brunetti, E., Faure, L. E., & Gálvez, M. M. (2016). NEUROIMÁGENES EN DEMENCIAS. *Revista Médica Clínica las Condes*, *27*(3), 338-356. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.008>
- Rosales F., María Rosario. (2003). RESONANCIA MAGNETICA FUNCIONAL: UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA EXPLORAR LA ACTIVIDAD CEREBRAL Y OBTENER UN MAPA DE SU CORTEZA. *Revista chilena de radiología*, *9*(2), 86-91.
- Rubí, S., Noguera, A., Tarongí, S., Oporto, M., García, A., Vico, H., Espino, A., Picado, M., Mas, A., Peña, C., & Amer, G. (2018). Concordancia entre la PET cerebral con 18 F-FDG y los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Medicina Nuclear E Imagen Molecular/Revista Española de Medicina Nuclear E Imagen Molecular*, *37*(1), 3-8.

- Setti, S. E., Hunsberger, H. C., & Reed, M. N. (2017). Alterations in Hippocampal Activity and Alzheimer's Disease. *Translational issues in psychological science*, 3(4), 348–356. <https://doi.org/10.1037/tps0000124>
- Shafer, A. T., Beason-Held, L., An, Y., Williams, O. A., Huo, Y., Landman, B. A., Caffo, B. S., & Resnick, S. M. (2021). Default mode network connectivity and cognition in the aging brain: the effects of age, sex, and APOE genotype. *Neurobiology of aging*, 104, 10–23.
- Sierra, D. F. J., Sierra, I. J., Montaña, C. A. C., Salazar, J. A. M., & Jens, C. T. (2019, 1 abril). *Anatomía básica de los ganglios basales*. <https://revistas.unisanitas.edu.co/index.php/rms/article/view/444>
- Silverman, D. H. S., Gambhir, S. S., Huang, H. C., Schwimmer, J., Kim, S., Small, G. W., Chodosh, J., Czernin, J., & Phelps, M. E. (2002). Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: a comparison of predicted costs and benefits. *PubMed*, 43(2), 253-266. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11850493>
- Sladky, R., Friston, K. J., Tröstl, J., Cunnington, R., Moser, E., & Windischberger, C. (2011). Slice-timing effects and their correction in functional MRI. *NeuroImage*, 58(2), 588-594. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.078>
- Sorensen, T. (1948) A Method of Establishing Groups of Equal Amplitude in Plant Sociology Based on Similarity of Species Content and Its Application to Analyses of the Vegetation on Danish Commons. *Biologiske Skrifter/Kongelige Danske Videnskabernes Selskab*, 5, 1-34. - References - *Scientific Research Publishing*. (s.f.-b). <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=2200146>
- Suárez-Revelo, X., Ochoa-Gomez, J. F., Tobón-Quintero, C. A., & Duque-Grajales, J. E. (2014). *Conectividad funcional en adultos mayores a partir de resonancia magnética funcional como un posible indicador para la enfermedad de Alzheimer*. http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-87482014000400007&script=sci_arttext
- Subramanian, S., Rajamanickam, K., Prakash, J. S., Ramachandran, M., & for Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (2020). Study on structural atrophy changes and functional connectivity measures in Alzheimer's disease. *Journal of medical imaging (Bellingham, Wash.)*, 7(1), 016002. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.7.1.016002>
- Sun, Y., Yin, Q., Fang, R., Yan, X., Wang, Y., Bezerianos, A., Tang, H., Miao, F., & Sun, J. (2014). Disrupted Functional Brain Connectivity and Its Association to Structural Connectivity in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *PloS One*, 9(5), e96505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096505>
- Velásquez, C. C. L., García, D. I. F., & Castillo, M. A. G. (2017). Volumetría cerebral como método de imagen en pacientes con déficit cognitivo. *Vitae: Academia Biomédica Digital*, 69, 9. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6437870>
- Wagner, D. D., Haxby, J. V., & Heatherton, T. F. (2012). The representation of self and person knowledge in the medial prefrontal cortex. *Wiley interdisciplinary reviews. Cognitive science*, 3(4), 451–470. <https://doi.org/10.1002/wcs.1183>

- Weiler, M., De Campos, B. M., Nogueira, M. H., Damasceno, B. P., Cendes, F., & Balthazar, M. L. (2014). Structural connectivity of the default mode network and cognition in Alzheimer's disease. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 223(1), 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2014.04.008>
- World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2023, marzo 15). *Demencia*. Recuperado el 20 de abril de 2024 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Zalesky, A., Fornito, A., & Bullmore, E. (2012). On the use of correlation as a measure of network connectivity. *NeuroImage*, 60(4), 2096–2106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.001>

SEGUNDA PARTE. PRESUPUESTO

Índice de cuadros

Cuadro 1. Mano de obra. 71

Cuadro 2. Materiales. 72

Cuadro 3. Precios unitarios 73

Cuadro 4. Precios descompuestos 74

Cuadro 5. Mediciones..... 78

Cuadro 6. Precios parciales. 79

Cuadro 7. Presupuesto por ejecución de contrata..... 80

6. Presupuesto

La segunda parte del Trabajo de Fin de Grado consiste en la elaboración de su presupuesto, donde se detallan los recursos económicos necesarios para su ejecución. Para ello, se analizan los costes derivados de la mano de obra y los materiales, así como los importes conjuntos para cada sección del trabajo.

6.1 Cuadro de mano de obra

En primer lugar, se detallan los costes derivados del personal requerido en la elaboración de este trabajo. En ellos se incluye la labor de una ingeniera biomédica junior, una ingeniera biomédica experta (en calidad de cotutora) y un Doctor ingeniero de telecomunicaciones (en calidad de tutor). Según las fuentes consultadas, el sueldo anual de un ingeniero biomédico junior es de 25.000€, el de un ingeniero biomédico experto es de media 38.880 € y el de un Doctor ingeniero de telecomunicaciones es aproximadamente 45.000 €. Se contabilizan 225 días laborables al año y se considera una jornada laboral de 8 horas diarias. El sueldo por hora de un ingeniero biomédico junior se estima en 13,88 €, el de un ingeniero biomédico experimentado en 21,60 € y el de un Doctor ingeniero de telecomunicaciones en 25,00 €. Se aplica un coste indirecto correspondiente al 4% para obtener el coste total de mano de obra.

Cuadro 1. Mano de obra.

Código	Denominación	Tiempo invertido (horas)	Precio (€)	Total (€)
MO.01	Doctor ingeniero de telecomunicaciones	28	25,00	700,00
MO.02	Ingeniera biomédica experta	28	21,60	604,80
MO.03	Ingeniera biomédica junior	372	13,88	5.163,36
Coste de mano de obra (sin costes indirectos)				6.468,16
Coste total de mano de obra				6.726,88

6.2 Cuadro de materiales

Los materiales *hardware* incluyen un ordenador de altas prestaciones cuyas características se detallaron en el apartado de “Métodos y materiales”, y un disco duro externo. Respecto al *software* empleado, fue necesaria la licencia de MatLab para trabajar con su toolbox CONN, y la licencia de Office365 para acceder a Excel. Así mismo, se contempla el coste del sistema operativo del ordenador de altas prestaciones.

Teniendo en cuenta los meses de vida útil de los materiales, y que cada mes supondría una media de 727 horas, puede obtenerse el coste que supone una hora del uso de cada material.

Se aplica un coste indirecto del 4% para obtener el coste total de materiales

Cuadro 2. Materiales.

Código	Denominación	Precio (€)	Vida útil (meses)	Precio por hora (€/h)	Horas	Nº de unidades	Total (€)
MAT.01	Ordenador de altas prestaciones	3.000	60	0,070	203	1	14,21
MAT.02	Disco duro externo	99,900	48	0,007	56	1	0,39
MAT.03	Sistema operativo	119	60	0,003	203	1	0,61
MAT.04	MatLab	25	12	0,003	147	1	0,44
MAT.05	Office365	69	12	0,008	153	1	1,22
Coste de materiales (sin costes indirectos)							16,87
Coste total de materiales							17,54

6.3 Cuadro de precios unitarios

A continuación, se muestra un cuadro resumen de los costes totales por hora correspondientes a las tareas realizadas. La información se desglosará en el *Cuadro 4*.

Cuadro 3. Precios unitarios

Código	Tarea	Coste (€)
Capítulo 1. Definición y planificación		
01.01	Reuniones para la planificación y descripción del proyecto	62,90
01.02	Preparación del <i>software</i> y del ordenador	62,98
Capítulo 2. Diseño y desarrollo		
02.01	Aprendizaje sobre la patogénesis y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	14,43
02.02	Estudio de la documentación del <i>software</i> de trabajo	14,43
02.03	Obtención y preparación de la base de datos	14,52
02.04	Preprocesamiento y eliminación de ruido de las imágenes	14,52
02.05	Computación del preprocesamiento y eliminación de ruido de las imágenes	0,079
02.06	Análisis y discusión de los resultados	14,52
02.07	Reuniones para el seguimiento del proyecto	62,90
Capítulo 3. Redacción y defensa		
03.01	Elaboración de la memoria y el presupuesto	14,76
03.02	Revisión de documentos	18,36

6.4 Cuadro de precios descompuestos

En este apartado se encuentran desglosadas las distintas tareas que componen cada capítulo del presente trabajo. Para cada tarea se describen los precios de los materiales utilizados y la mano de obra que ha sido necesaria. Así mismo, se le añade el 4% de costes indirectos derivados de la ejecución de las tareas. Por último, se obtiene el coste total por hora de cada una.

Cuadro 4. Precios descompuestos

Código	Unidad		Descripción	Total (€)
Capítulo 1. Definición y planificación				
01.01	h		Reuniones para la planificación y descripción del proyecto	
MO.01	1	h	Doctor ingeniero de telecomunicaciones	25,00
MO.02	1	h	Ingeniera biomédica experta	21,60
MO.03	1	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
	4	%	Costes indirectos	2,42
<i>Coste total por hora (€)</i>				62,90
01.02	h		Preparación del <i>software</i> y del ordenador	
MO.01	1	h	Doctor ingeniero de telecomunicaciones	25,00
MO.02	1	h	Ingeniera biomédica experta	21,60
MO.03	1	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
MAT.01	1	h	Ordenador de altas prestaciones	0,07
MAT.03	1	h	Sistema operativo	0,003
MAT.04	1	h	MatLab	0,003
	4	%	Costes indirectos	2,42
<i>Coste total por hora (€)</i>				62,98

Código	Unidad		Descripción	Total (€)
Capítulo 2. Diseño y desarrollo				
02.01	h		Aprendizaje sobre la patogénesis y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	
MO.03	1	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
	4	%	Costes indirectos	0,55
<i>Coste total por hora (€)</i>				14,43
02.02	h		Estudio de la documentación del <i>software</i> de trabajo	
MO.03	1	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
	4	%	Costes indirectos	0,55
<i>Coste total por hora (€)</i>				14,43
02.03	h		Preparación de la base de datos	
MO.03	1	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
MAT.01	1	h	Ordenador de altas prestaciones	0,07
MAT.02	1	h	Disco duro externo	0,007
MAT.03	1	h	Sistema operativo	0,003
MAT.05	1	h	Office365	0,008
	4	%	Costes indirectos	0,56
<i>Coste total por hora (€)</i>				14,52
02.04	h		Preprocesamiento y eliminación de ruido de las imágenes	
MO.03	1	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
MAT.01	1	h	Ordenador de altas prestaciones	0,07
MAT.03	1	h	Sistema operativo	0,003
MAT.04	1	h	MatLab	0,003

Código	Unidad		Descripción	Total (€)
	4	%	Costes indirectos	0,56
<i>Coste total por hora (€)</i>				14,52
02.05	h		Cómputo del preprocesamiento y eliminación de ruido de las imágenes	
MAT.01	1	h	Ordenador de altas prestaciones	0,07
MAT.03	1	h	Sistema operativo	0,003
MAT.04	1	h	MatLab	0,003
	4	%	Costes indirectos	0,003
<i>Coste total por hora (€)</i>				0,079
02.06	h		Análisis y discusión de los resultados	
MO.03	1	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
MAT.01	1	h	Ordenador de altas prestaciones	0,07
MAT.03	1	h	Sistema operativo	0,003
MAT.04	1	h	MatLab	0,003
	4	%	Costes indirectos	0,56
<i>Coste total por hora (€)</i>				14,52
02.07	h		Reuniones para el seguimiento del proyecto	
MO.01	1	h	Doctor ingeniero de telecomunicaciones	25,00
MO.02	1	h	Ingeniera biomédica experta	21,60
MO.03	1	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
	4	%	Costes indirectos	2,42
<i>Coste total por hora (€)</i>				62,90
Capítulo 3. Redacción y defensa				

Código	Unidad		Descripción	Total (€)
03.01	h		Elaboración de la memoria y el presupuesto	
MO.03	1	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
MAT.05	1	h	Office365	0,008
	4	%	Costes indirectos	0,55
<i>Coste total por hora (€)</i>				14,44
03.02	h		Revisión de documentos	
MO.01	0,20	h	Doctor ingeniero de telecomunicaciones	25,00
MO.02	0,20	h	Ingeniera biomédica experta	21,60
MO.03	0,60	h	Ingeniera biomédica junior	13,88
	4	%	Costes indirectos	0,71
<i>Coste total por hora (€)</i>				18,36

6.5 Cuadro de mediciones

Seguidamente, se muestra la medición de cada tarea según las horas que se estuvo realizando.

Cuadro 5. Mediciones.

Código	Unidad	Tarea	Medición (h)
Capítulo 1. Definición y planificación			
01.01	h	Reuniones para la planificación y descripción del proyecto	1
01.02	h	Preparación del <i>software</i> y del ordenador	4
Capítulo 2. Diseño y desarrollo			
02.01	h	Aprendizaje sobre la patogénesis y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	38
02.02	h	Aprendizaje del <i>software</i> de trabajo	35
02.03	h	Preparación de la base de datos	56
02.04	h	Preprocesamiento y eliminación de ruido de las imágenes	60
02.05	h	Computación del preprocesamiento y eliminación de ruido de las imágenes	31
02.06	h	Análisis y discusión de los resultados	52
02.07	h	Reuniones para el seguimiento del proyecto	20
Capítulo 3. Redacción y defensa			
03.01	h	Elaboración de la memoria y el presupuesto	97
03.02	h	Revisión de documentos	15

6.6 Cuadro de precios parciales

En la siguiente tabla se recoge la medición y el coste de cada tarea, lo que permite obtener el importe total que supone cada una de ellas.

Cuadro 6. Precios parciales.

Código	Ud.	Tarea	Medición (h)	Coste (€)	Total (€)
Capítulo 1. Definición y planificación					
01.01	h	Reuniones para la planificación y descripción del proyecto	1	62,90	62,90
01.02	h	Preparación del <i>software</i> y del ordenador	4	62,98	251,92
Capítulo 2. Diseño y desarrollo					
02.01	h	Aprendizaje sobre la patogénesis y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer	38	14,43	548,34
02.02	h	Estudio de la documentación del <i>software</i> de trabajo	35	14,43	505,05
02.03	h	Obtención y preparación de la base de datos	56	14,52	813,12
02.04	h	Preprocesamiento y eliminación de ruido de las imágenes	60	14,52	871,20
02.05	h	Computación de preprocesamiento y eliminación de ruido de las imágenes	31	0,079	2,45
02.06	h	Análisis y discusión de los resultados	52	14,52	755,04
02.07	h	Reuniones para el seguimiento del proyecto	20	62,90	1.258
Capítulo 3. Redacción y defensa					
03.01	h	Elaboración de la memoria y el presupuesto	97	14,44	1.401,02
03.02	h	Revisión de documentos	15	18,36	275,4

6.7 Presupuesto de ejecución por contrata.

En este apartado, se detalla el presupuesto de ejecución material correspondiente al trabajo realizado. A dicho coste, se le suman los porcentajes de gastos generales y beneficio industrial. Por último, se añade el IVA para obtener el presupuesto de ejecución por contrata.

Cuadro 7. Presupuesto por ejecución de contrata.

Capítulos	Coste (€)
Capítulo 1. Definición y planificación	314,82
Capítulo 2. Diseño y desarrollo	4.753,20
Capítulo 3. Redacción y defensa	1.676,42
Presupuesto de ejecución material	6.744,44
<i>13% de gastos generales</i>	876,77
<i>6% de beneficio industrial</i>	404,66
Presupuesto de ejecución material + gastos generales + beneficio industrial	8.052,87
<i>21% de IVA</i>	1.685,43
Presupuesto de ejecución por contrata	9.743,93