



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

Curso Académico:

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores David Moratal y Rafael Ortiz por el tiempo dedicado a la confección de este trabajo y por su ayuda y guía inestimables durante todo el proceso.

A mi familia y amigos.

A Cuca, por su compañía durante las horas de trabajo.

DEDICATORIA

Dedicado a mi abuelo materno, José Gómez Lázaro, fallecido el 6 de noviembre de 2013 a los 78 años, a consecuencia del Alzheimer.

RESUMEN

Las mejoras en atención sanitaria, los avances en medicina y las mejoras en la calidad de vida durante el último siglo están provocando un aumento en la esperanza de vida y, con ello, el envejecimiento progresivo de la población a nivel mundial. Este envejecimiento tiene como resultado un incremento en el número de personas que sufren enfermedades no transmisibles, dentro de las cuales se incluye el Alzheimer.

A pesar de este aumento progresivo en la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer, su diagnóstico sigue siendo fundamentalmente clínico, es decir, esta enfermedad no es diagnosticada hasta que el enfermo no presenta los primeros síntomas. Sin embargo, varios estudios confirman la existencia de una fase preclínica del Alzheimer, en la cual aún no se ha desarrollado demencia. Debido a esto, existe una imperiosa necesidad de conseguir un diagnóstico temprano de esta enfermedad para tratar de retrasar su avance, evitarlo, o incluso revertirlo.

El presente trabajo se centra en el análisis de texturas sobre imágenes de resonancia magnética con el objetivo de obtener parámetros que puedan ser utilizados como biomarcadores que permitan un diagnóstico precoz de esta enfermedad. Para ello se ha creado la herramienta ALTEA (*ALzheimer TExture Analyser*), la cual permite extraer parámetros mediante análisis de texturas 2D y 3D. Una vez creada, la herramienta se ha empleado para realizar un análisis de texturas sobre regiones circulares y esféricas de radios 3, 5 y 8 píxeles. Estas regiones de interés se han situado sobre los hipocampos de una cohorte de 105 pacientes: 35 enfermos de Alzheimer, 35 pacientes con deterioro cognitivo leve temprano y 35 sujetos control. En total, para cada sujeto, se han obtenido 6 regiones de interés circulares y 6 esféricas. De cada región de interés se han extraído 25 parámetros de texturas que posteriormente han sido analizados estadísticamente para estudiar su capacidad predictiva a la hora de diferenciar entre estas tres poblaciones.

Muchos de los parámetros texturales analizados han resultado ser estadísticamente significativos para diferenciar entre sujetos con la enfermedad de Alzheimer y sujetos control o con EMCI, lo que indica que el análisis de texturas podría ser útil para identificar la presencia de Alzheimer.

Palabras clave: análisis de imagen, biomarcadores, análisis de texturas, *radiomics*, MRI, imágenes de resonancia magnética, Alzheimer

RESUM

Les millores en atenció sanitària, els avanços en medicina i les millores en la qualitat de vida durant l'últim segle estan provocant un augment en l'esperança de vida i, amb això, l'envelliment progressiu de la població a nivell mundial. Este envelliment té com resultat un increment en el nombre de persones que pateixen malalties no transmissibles, dins de les quals s'inclou l'Alzheimer.

A pesar d'este augment progressiu en la prevalença de la malaltia d'Alzheimer, el seu diagnòstic continua sent fonamentalment clínic, és a dir, esta malaltia no és diagnosticada fins que el malalt no presenta els primers símptomes. Tot i això, diversos estudis confirmen l'existència d'una fase preclínica de l'Alzheimer, en la qual encara no s'ha desenvolupat demència. Per aquest motiu, existix una imperiosa necessitat d'aconseguir un diagnòstic enjorn d'esta malaltia per a tractar de retardar el seu avanç, evitar-lo, o inclús revertir-lo.

El present treball es centra en l'anàlisi de textures sobre imatges de ressonància magnètica amb l'objectiu d'obtindre paràmetres que puguen ser utilitzats com biomarcadors que permeten un diagnòstic precoç d'esta malaltia. Per a això s'ha creat la ferramenta software ALTEA (*ALzheimer TExture Analyser*), la qual permet extraure paràmetres per mitjà d'anàlisi de textures 2D i 3D. Una vegada creada, la ferramenta s'ha utilitzat per a realitzar una anàlisi de textures sobre regions circulars i esfèriques de ràdis 3, 5 i 8 píxels. Estes regions d'interés s'han situat sobre els hipocamps d'una cohort de 105 pacients: 35 malalts d'Alzheimer, 35 pacients amb deteriorament cognitiu lleu enjorn i 35 subjectes control. En total, per a cada subjecte, s'han obtingut 6 regions d'interés circulars i 6 esfèriques. De cada regió s'han extret 25 paràmetres de textura, els quals posteriorment s'han analitzat estadísticament per a estudiar la seua capacitat predictiva a l'hora de diferenciar entre aquestes tres poblacions.

Molts dels paràmetres analitzats han resultat ser estadísticament significatius per a diferenciar entre subjectes amb la malaltia d'Alzheimer i subjectes control o amb EMCI, cosa que indica que l'anàlisi de textures podria ser útil per a identificar la presència d'Alzheimer.

Paraules Clau: anàlisi d'imatge, biomarcadors, anàlisi de textures, radiomics, MRI, imatges de resonància magnètica, Alzhèimer

ABSTRACT

Improvements in health care, advances in medicine and improvements in the quality of life during the last century are causing an increase in life expectancy and, with it, the progressive ageing of the population around the world. This aging has resulted in an increase in the number of people suffering from non-communicable diseases, which include Alzheimer's.

Despite this progressive increase in the prevalence of Alzheimer's disease, its diagnosis is still mainly clinical, that is, this disease is not diagnosed until the patient does not present symptoms. However, several studies confirm the existence of a preclinical phase of Alzheimer's, which still has not developed dementia. Therefore, there is an urgent need to get an early diagnosis of this disease in order to delay the advance of this disease, avoid it, or even reverse it.

This work is focused on the texture analysis of magnetic resonance images with the aim of obtaining parameters that could be used as biomarkers to allow an early diagnosis of this disease. In order to reach this objective, the software program ALTEA (ALzheimer TExture Analyser) was created to extract parameters through analysis of 2D and 3D textures. Once created the tool, it was employed to carry out texture analysis on circular and spherical regions of 3, 5 and 8 pixels of radius. These regions of interest were located on the hippocampus of a cohort of 105 patients: 35 patients with Alzheimer's disease, 35 patients with Early Mild Cognitive Impairment and 35 control subjects. For each subject, 6 circular and 6 spherical regions of interest were considered. A total of 25 texture features were computed for each region of interest and then these parameters were statistically analysed to study their predictive capacity to differentiate between these three populations.

Many of the textural parameters analysed proved to be statistically significant to differentiate between subjects with Alzheimer's disease and control subjects or with EMCI, which indicates that the analysis of textures could be useful to identify the presence of Alzheimer's disease.

Keywords: image analysis, biomarkers, texture analysis, radiomics, MRI, magnetic resonance images, Alzheimer disease

DOCUMENTOS CONTENIDOS EN EL TFG

- Memoria
- Presupuesto



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

DOCUMENTO

MEMORIA

**ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE UN PROCESO
RADIOMICS BASADO EN EL ANÁLISIS DE TEXTURAS SOBRE
IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

AUTOR: CARLOS LÓPEZ GÓMEZ

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València

COTUTOR: RAFAEL ORTIZ RAMÓN

Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València

CURSO 2016-2017

ÍNDICE MEMORIA

1.	MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS	9
2.	INTRODUCCIÓN	10
2.1.	Demencia.....	10
2.1.1.	Definición	10
2.1.2.	Prevalencia.....	10
2.1.3.	Tipos y causas	12
2.1.4.	Fases	13
2.1.5.	Diagnóstico	14
2.1.6.	Alzheimer	16
2.1.7.	Deterioro cognitivo leve	20
2.2.	Hipocampo	20
2.2.1.	Localización y anatomía	20
2.2.2.	Funciones	21
2.2.3.	Hipocampo y Alzheimer	22
2.3.	Neuroimagen	23
2.3.1.	Resonancia magnética nuclear (RMN)	23
2.3.2.	Biomarcadores	25
2.4.	Análisis de texturas.....	26
2.4.1.	Histograma de primer orden	26
2.4.2.	Matriz de largo recorrido	27
2.4.3.	Matriz de co-ocurrencia.....	28
3.	MATERIALES	29
3.1.	Imágenes	29
3.2.	Software	29
4.	MÉTODOS.....	30
4.1.	Módulo I: Visualización y segmentación.....	30
4.2.	Módulo II: Análisis de texturas	34
4.3.	Módulo III: Obtención de resultados.....	35
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	39
5.1.	ALTEA.....	39
5.2.	Estudio biomarcadores.....	39
5.2.1.	Análisis de texturas 2D.....	39
5.2.2.	Análisis de texturas 3D.....	53
5.2.3.	2D vs 3D	65
6.	CONCLUSIONES	67
7.	LÍNEAS FUTURAS	68
8.	PUBLICACIONES.....	69
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	70

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Crecimiento del número de personas con demencia en los países de ingresos altos e ingresos bajos y medios.

Figura 2. Población mundial de 60 años o más, 1950-2050.

Figura 3. Distribución del gasto mundial asociado a la demencia según ingresos de los países.

Figura 4. Escala de isquemia de Hachinski.

Figura 5. Criterios diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer: NINCDS-ADRDA.

Figura 6. Patrón típico de demencia primaria tipo Alzheimer: hipometabolismo severo y difuso en corteza parietotemporal bilateral, con predominio en el hemisferio derecho.

Figura 7. Estudios coronales potenciados en T1 de un paciente de Alzheimer tomados cada uno con un año de diferencia muestran atrofia progresiva del hipocampo (H).

Figura 8. Localización del hipocampo y la corteza entorrinal en el cerebro y dibujo de un caballito de mar, de donde toma su nombre el hipocampo.

Figura 9. Estudios coronales de MRI potenciados en T1 de tres sujetos: control, deterioro cognitivo leve y Alzheimer.

Figura 10. Equipo de resonancia magnética con sus diferentes componentes.

Figura 11. Ejemplo de imagen digital. (A) Imagen de 5x5 píxeles con diferentes niveles de gris. (B) Representación gráfica de la imagen.

Figura 12. Ejemplo de matrices de largo recorrido en direcciones horizontal (izquierda) y vertical (derecha) de la imagen de la Figura 11.

Figura 13. Ejemplo de matriz de co-ocurrencia de la imagen de la Figura 11.

Figura 14. Ejemplo de carga de volumen de un sujeto control con representación de la vista axial en los ejes principales.

Figura 15. Ejemplo de carga de volumen de un sujeto control con representación de la vista coronal en los ejes principales.

Figura 16. Las barras deslizantes permiten moverse entre los diferentes cortes en las tres vistas.

Figura 17. Segmentación manual del hipocampo derecho e izquierdo.

Figura 18. Una vez introducidos los tres radios, se seleccionan los centros.

Figura 19. Cuando se han seleccionado ambos centros, pasan a visualizarse las 6 ROI resultantes, tres círculos concéntricos para cada hipocampo.

Figura 20. Resultados del análisis de texturas de las seis regiones de interés para un sujeto control.

Figura 21. El carácter predictivo de las variables se puede estudiar empleando diferentes métodos estadísticos.

Figura 22. Ejemplo de tabla en la que la herramienta ofrece, para cada una de las 25 variables extraídas mediante análisis de texturas, los p-valores obtenidos al realizar las pruebas estadísticas y la media \pm la desviación típica para cada población.

Figura 23. Interfaz gráfica que permite visualizar los diagramas de cajas y bigotes.

Figura 24. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 1 (2D) en el hipocampo derecho, se muestran los valores de media \pm desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas T de *Student* y ANOVA.

Figura 25. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 2 (2D) en el hipocampo derecho, se muestran los valores de media \pm desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas T de *Student* y ANOVA.

Figura 26. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 3 (2D) en el hipocampo derecho, se muestran los valores de media \pm desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas T de *Student* y ANOVA.

Figura 27. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 1 (2D) en el hipocampo izquierdo, se muestran los valores de media \pm desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas T de *Student* y ANOVA.

Figura 28. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 2 (2D) en el hipocampo izquierdo, se muestran los valores de media \pm desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas T de *Student* y ANOVA.

Figura 29. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 3 (2D) en el hipocampo izquierdo, se muestran los valores de media \pm desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas T de *Student* y ANOVA.

Figura 30. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 1 (2D), hipocampo derecho.

Figura 31. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 2 (2D), hipocampo derecho.

Figura 32. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 3 (2D), hipocampo derecho.

Figura 33. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 1 (2D), hipocampo izquierdo.

Figura 34. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni y de Benjamini (Bon) y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 2 (2D), hipocampo izquierdo.

Figura 35. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 3 (2D), hipocampo izquierdo.

Figura 36. Evidente desequilibrio respecto al número de parámetros resultados significativos según el tamaño de la ROI circular (2D).

Figura 37. Diagramas de caja y bigotes para el parámetro *SumAverage*, extraído mediante análisis de texturas de la ROI 1 (2D).

Figura 38. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *AutoCorrelation*, obtenido mediante análisis de texturas de la ROI 1 (2D).

Figura 39. Número de p-valores extraídos del análisis de texturas 2D que han resultado significativos para cada ROI, agrupados según la prueba estadística de la que provienen.

Figura 40. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Variance_global* en la ROI 2 (2D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 41. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Variance_global* en la ROI 3 (2D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 42. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Correlation* en la ROI 2 (2D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 43. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Correlation* en la ROI 3 (2D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 44. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *AutoCorrelation* en la ROI 2 (2D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 45. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *AutoCorrelation* en la ROI 3 (2D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 46. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 1 (3D) en el hipocampo derecho, se muestran los valores de media desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas t de *Student* y ANOVA.

Figura 47. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 2 (3D) en el hipocampo derecho, se muestran los valores de media desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas t de *Student* y ANOVA.

Figura 48. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 3 (3D) en el hipocampo derecho, se muestran los valores de media desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas t de *Student* y ANOVA.

Figura 49. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 1 (3D) en el hipocampo izquierdo, se muestran los valores de media desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas t de *Student* y ANOVA.

Figura 50. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 2 (3D) en el hipocampo izquierdo, se muestran los valores de media desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas t de *Student* y ANOVA.

Figura 51. Para cada uno de los 25 parámetros extraídos del análisis de texturas de la ROI 3 (3D) en el hipocampo izquierdo, se muestran los valores de media desviación típica por población y los p-valores resultantes de las pruebas t de *Student* y ANOVA.

Figura 52. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 1 (3D), hipocampo derecho.

Figura 53. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 2 (3D), hipocampo derecho.

Figura 54. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 3 (3D), hipocampo derecho.

Figura 55. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 1 (3D), hipocampo izquierdo.

Figura 56. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 2 (3D), hipocampo izquierdo.

Figura 57. Resultados estadísticamente significativos al aplicar las correcciones de Bonferroni (Bon) y de Benjamini y Hochberg (BH) sobre los p-valores de la ROI 3 (3D), hipocampo izquierdo.

Figura 58. Esta gráfica muestra como el número de parámetros significativos depende en gran medida del tamaño de la ROI esférica. Para las dos ROI esféricas de 3 píxeles de radio ningún parámetro ha resultado estadísticamente significativo.

Figura 59. Número de p-valores extraídos del análisis de texturas 3D que han resultado significativos para cada ROI, agrupados según la prueba estadística de la que provienen.

Figura 60. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Variance_global* en la ROI 2 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 61. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Variance_global* en la ROI 3 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 62. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Contrast* en la ROI 2 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 63. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Contrast* en la ROI 3 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 64. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Correlation* en la ROI 2 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 65. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Correlation* en la ROI 3 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 66. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Dissimilarity* en la ROI 2 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 67. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *Dissimilarity* en la ROI 3 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 68. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *AutoCorrelation* en la ROI 2 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 69. Diagramas de cajas y bigotes para el parámetro *AutoCorrelation* en la ROI 3 (3D), tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

Figura 70. Número de p-valores que han resultado significativos para cada ROI, agrupados según la prueba estadística de la que provienen.

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Los parámetros obtenidos del análisis de texturas 2D que han resultado significativos, agrupados por pruebas estadística, tamaño de ROI de la que han sido extraídos e hipocampo sobre el que estaba situado la región de interés.

Tabla 2. Los parámetros obtenidos del análisis de texturas 3D que han resultado significativos, agrupados por pruebas estadística, tamaño de ROI de la que han sido extraídos e hipocampo sobre el que estaba situado la región de interés.

1. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

A día de hoy, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer sigue siendo fundamentalmente clínico, lo que provoca que no pueda diagnosticarse hasta que aparecen los primeros síntomas, o incluso más tarde, pues estos primeros síntomas, en un principio, se suelen asociar a consecuencias propias del envejecimiento (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012*). Diferentes estudios, como el realizado por Schott et al. (2003), han demostrado la existencia de una fase preclínica anterior a la aparición de los síntomas, durante la cual ya se producen cambios neuropatológicos propios del Alzheimer como la deposición de placas seniles y ovillos neurofibrilares o la atrofia neuronal.

Así, es importante conseguir una detección cada vez más temprana de este tipo de demencia, pues esto aumenta las posibilidades de emplear tratamientos que retrasen los síntomas, como es el caso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (Carazo y Nadal, 2001). El descubrimiento de esta primera etapa en la que el paciente aun no muestra síntomas, junto con la imperiosa necesidad de poder diagnosticar el Alzheimer cada vez en estadios más tempranos ha provocado que los diferentes estudios sobre este tipo de demencia se centren principalmente en la obtención de biomarcadores que permitan un diagnóstico precoz.

Las mejoras de las técnicas de imagen médica en los últimos años han situado al análisis de texturas como uno de los principales campos de investigación a la hora de buscar nuevos biomarcadores. Estas técnicas ya han sido aplicadas, con resultados satisfactorios, en estudios como la detección de esclerosis múltiple o la clasificación de lesiones cervicales (Castellano et al., 2004).

En el presente trabajo se plantean dos objetivos principales. El primer objetivo es el desarrollo de una herramienta software que permita el análisis de nuevos biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer, a través de la obtención de parámetros usando el análisis de texturas sobre imágenes de resonancia magnética, tanto bidimensionalmente como tridimensionalmente. Para ello, emplearemos imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 de tres grupos diferenciados: controles sanos, pacientes con enfermedad de Alzheimer, y pacientes con deterioro cognitivo temprano. Este análisis se realizará en la región del hipocampo, pues es una de las primeras estructuras cerebrales en verse afectadas por la atrofia neuronal propia del Alzheimer (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012*).

Una vez desarrollada esta herramienta, y como segundo objetivo, se realizará un estudio transversal con el fin de estudiar la capacidad predictiva de estos biomarcadores mediante un análisis estadístico exhaustivo.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Demencia

2.1.1. Definición

La demencia es un síndrome caracterizado por el deterioro crónico de, por lo menos, tres funciones cognitivas, entre las cuales podemos encontrar la ejecución de actos complejos (Praxias), las percepciones sensoriales complejas (Gnosias), el lenguaje, o la memoria, por mencionar algunos ejemplos. Este deterioro conlleva una reducción significativa de la autonomía funcional por parte del enfermo. Adicionalmente, la demencia se caracteriza por ser adquirida y por preservar el nivel de conciencia normal, característica que la diferencia del delirium, en el cual el nivel de conciencia disminuye.

Esta pérdida progresiva de las funciones cognitivas está provocada por daños o desórdenes cerebrales. Cuando se habla de demencia no se hace referencia a una enfermedad concreta, sino a una amplia variedad de síntomas. Esto se debe a que el cerebro está dividido en diferentes regiones, cada una de las cuales tiene un papel en las diferentes capacidades cognitivas. Cuando una región concreta se ve afectada, el daño se verá manifestado en la función de la cual se encarga esta región (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012*).

2.1.2. Prevalencia

En el año 2011, se estimó que 35.6 millones de personas sufrían demencia a nivel mundial, mientras que, en 2015, esta cifra ya ascendía a 46.8 millones (*Alzheimer's Disease International, 2016*). A este ritmo, se espera que esta cifra se haya casi duplicado para el 2030 y más que triplicado para el 2050 (Figura1) (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012*). Esto se debe, en parte, al envejecimiento de la población que se está dando actualmente. En 2050 se espera que el número de personas mayores de 65 años haya pasado a conformar el 22% (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012*) de la población mundial, del cual el 80% estará concentrado en países de Asia, África y América Latina. La Figura 2 muestra el envejecimiento esperado de la población hasta el año 2050.

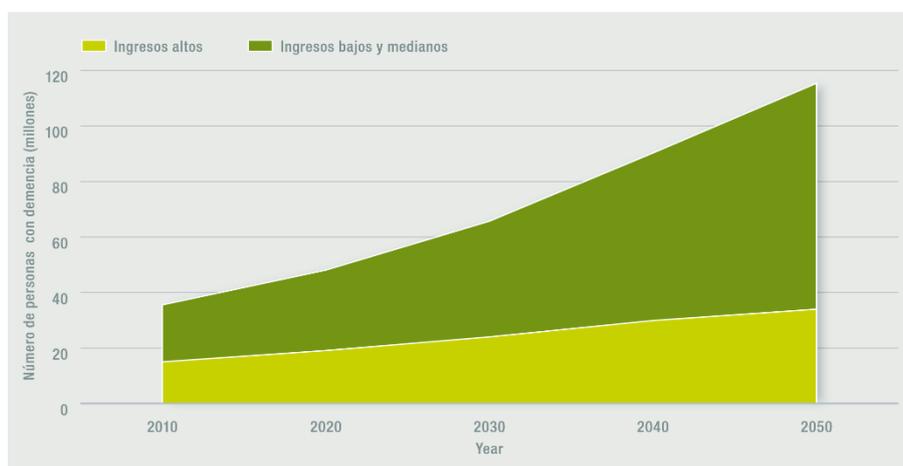


FIGURA 1. CRECIMIENTO DEL NÚMERO DE PERSONAS CON DEMENCIA EN LOS PAÍSES DE INGRESOS ALTOS E INGRESOS BAJOS Y MEDIOS (*WORLD HEALTH ORGANIZATION AND ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2012*).

A pesar de no ser una parte normal del envejecimiento, la aparición de demencia está ligada a la edad, afectando principalmente a personas mayores. Este síndrome ha llegado a convertirse en una de las principales causas de discapacidad y dependencia durante la tercera edad. Solo entre el 2 y el 10% de los casos se da a una edad inferior a los 65 años (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012*), en cuyo caso se hablará de demencia precoz.

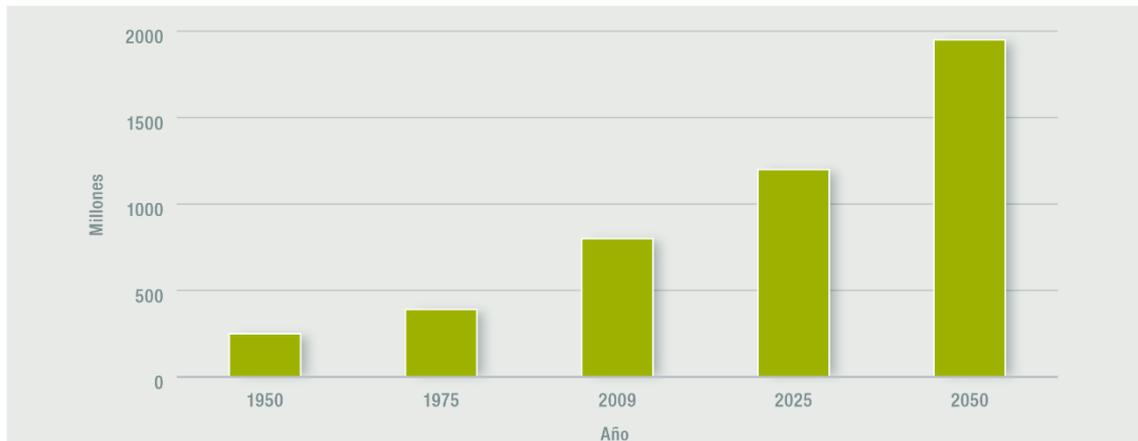


FIGURA 2. POBLACIÓN MUNDIAL DE 60 AÑOS O MÁS, 1950-2050 (*WORLD HEALTH ORGANIZATION AND ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2012*).

En cuanto al costo asociado, en 2010 el costo mundial estimado fue de 604.000 millones de dólares estadounidenses, de los que solamente un 16% correspondían a atención médica directa (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012*). Este mismo año, la asociación *Alzheimer's Disease International* (ADI) publicó un análisis diferenciando los costes de la enfermedad en atención médica, costo social y cuidado informal. Los costos de atención médica serían los aportados por el gobierno mediante servicios hospitalarios, medicinas, urgencias, etc... El costo social haría referencia a los gastos externos al sistema sanitario, como transporte, centros de día o residencias. Finalmente, el cuidado informal es el proporcionado por familiares o cuidadores, sin estar cubierto institucionalmente (Orozco Rodríguez et al., 2016). En la Figura 3 se puede observar cómo, en los países de ingresos medios y bajos, aunque el gasto en demencia sea menor que en los de altos ingresos, este provendría principalmente de los cuidados informales (Orozco Rodríguez et al., 2016).

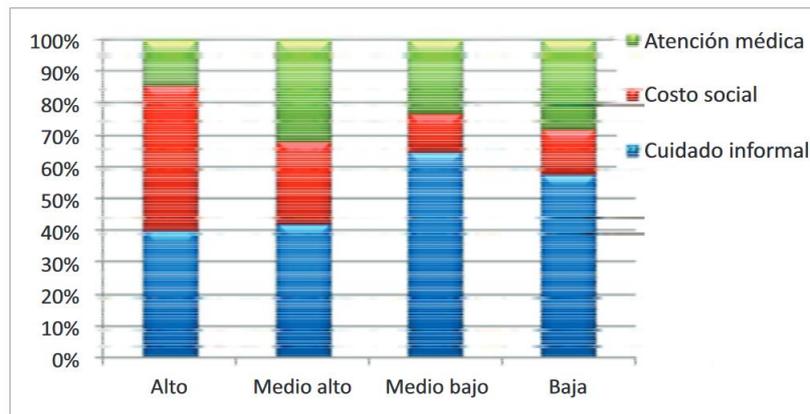


FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DEL GASTO MUNDIAL ASOCIADO A LA DEMENCIA SEGÚN INGRESO DE LOS PAÍSES (OROZCO RODRÍGUEZ ET AL., 2016).

Este costo mundial ascendió a 818.000 millones de dólares estadounidenses en 2015 y se espera que alcance el billón en 2018 (*Alzheimer's Disease International*, 2016).

Además, esta elevada prevalencia mundial, junto con el impacto que tiene principalmente para el enfermo, pero también sobre su familia y sobre la comunidad, hace necesario que se tomen medidas.

2.1.3. Tipos y Causas

La demencia puede estar causada por una gran diversidad de enfermedades y lesiones que afectan al cerebro, provocando un deterioro celular que conlleva la pérdida por parte de las células cerebrales de su capacidad de llevar a cabo la sinapsis, es decir de comunicarse entre ellas.

Debido a la elevada variedad etiológica y clínica de este síndrome, las demencias se pueden clasificar utilizando diferentes criterios.

Una primera clasificación es la llamada anatómica o topográfica, que agrupa las distintas clases de demencia de acuerdo a la región a la que afectan (Orozco Rodríguez et al.). Así, las demencias pueden ser:

- Corticales: afectan mayoritariamente a la sustancia gris o corteza cerebral. Este es el caso de la demencia de tipo Alzheimer o de la demencia fronto-temporal.
- Subcorticales: afectan mayoritariamente a la sustancia blanca. Tal es el caso de la demencia con cuerpos de Lewy o de las demencias vasculares.

Otros criterios empleados a la hora de clasificar las demencias son la edad de inicio, la velocidad de evolución o las características moleculares e histopatológicas (Orozco Rodríguez et al., 2016). Sin embargo, el método más común de clasificarlas es de acuerdo a su etiología (Guía de Práctica Clínica sobre Atención Integral a las personas con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, 2016). Según este criterio, se clasificarían en:

- Demencias degenerativas primarias: este tipo de demencias son irreversibles y progresivas. No están originadas por una sola causa principal reconocible. La pérdida de la capacidad de comunicación entre las células se produce por alteraciones relativas al propio metabolismo de las neuronas. Algunos ejemplos son la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy o la demencia fronto-temporal. Son la causa más común de demencia.
- Demencias vasculares: la degeneración de las células nerviosas está provocada por lesiones en los vasos sanguíneos del cerebro. Los síntomas dependerán de qué región o área cognitiva se haya visto afectada.
- Demencias secundarias: provocadas por un trastorno que no es degenerativo o que no tiene como origen el propio sistema nervioso. En estos casos, el avance de la demencia se puede detener, o incluso revertir. Entre las causas de este tipo de demencias se encuentran tumores cerebrales, alcoholismo, variaciones en niveles de azúcar, calcio y sodio en sangre, deficiencia de vitaminas como la B12, hidrocefalias normotensivas, depresión, problemas de tiroides o efectos secundarios de medicamentos.
- Demencias mixtas: Cabe destacar, sin embargo, que las fronteras entre los diferentes tipos de demencia son bastante difusas, por lo que a menudo hablaremos de formas mixtas. Según un estudio realizado por Jellinger et al. (2006), de más de 1000 autopsias realizadas sobre pacientes con demencia, un 86% de los casos tenían una patología relacionada con la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, solo un 43% tenía la enfermedad de Alzheimer pura. Un 26% presentaba una combinación de enfermedad de Alzheimer con patología cardiovascular y un 10% combinaban Alzheimer con cuerpos de Lewy a nivel cortical (Jellinger, 2006).

En cuanto a los tipos más comunes de demencia, ordenados por frecuencia, serían los siguientes (Fernández de Moya, 2009):

- Enfermedad de Alzheimer.
- Demencia vascular (DVa).
- Demencia con cuerpos de Lewy (DCL): provocada por la agregación anormal de proteínas en el interior de las células nerviosas.
- Demencia fronto-temporal (DFT) o enfermedad de Pick: cuando el deterioro celular se produce en el lóbulo frontal del cerebro, causado por la presencia de cuerpos o células de Pick en el interior de algunas neuronas.

2.1.4. Fases

La manera en la que la demencia afecta a cada individuo depende tanto del impacto de este síndrome como de la personalidad del sujeto que la sufre. Al afectar de manera diferente a cada paciente, es difícil dividir la evolución en etapas bien delimitadas, sin embargo, se suele distinguir típicamente tres fases (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International*, 2012). La fase temprana es la que comprende los primeros años. Es difícil de detectar en esta etapa pues los síntomas se asocian a efectos propios de la vejez.

Posteriormente, se pasaría a la fase media. En esta etapa los síntomas pasan a ser cada vez más perceptibles y limitantes para el individuo. Por último, en la fase final, el individuo pierde casi totalmente su autonomía e independencia.

2.1.5. Diagnóstico

A día de hoy, no hay una prueba definitiva para el diagnóstico de la demencia, el cual es fundamentalmente clínico. Sin embargo, aparte de la historia clínica y de la exploración física, también se necesitan para el diagnóstico definitivo evaluaciones neuropsicológicas, pruebas de laboratorio y análisis mediante imágenes médicas (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012*).

El proceso de diagnóstico empieza a partir de la existencia de una sospecha de deterioro cognitivo, la cual vendrá dada por el propio paciente, por un familiar o por un servicio de atención primaria.

Una vez que se tiene sospechas, el primer paso será descartar otros procesos con síntomas similares, como son el síndrome confusional agudo o delirium, la depresión mayor o el deterioro cognitivo leve. Esto se realizará mediante los dos pilares del diagnóstico de la demencia, anamnesis y exploración, los cuales nos permitirán recoger información suficiente para poder determinar si el paciente cumple o no unos criterios diagnósticos.

Estos criterios existen tanto para la detección de la presencia de demencia como para el diagnóstico de sus diferentes subtipos (Guía de Práctica Clínica sobre Atención Integral a las personas con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias, 2016). Actualmente, los más empleados son los correspondientes a la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS en su 10ª revisión (CIE-10) y los de la American Psychiatry Association (DSM-IV). Destacar también que estos documentos no contienen solo los criterios diagnósticos, sino que también aportan una descripción general de la demencia.

Sin embargo, estos criterios tienen también sus limitaciones. En primer lugar, le dan especial relevancia al estudio del deterioro de la memoria, siendo necesario en muchos casos que ésta se vea afectada para diagnosticar demencia. Esto sucede por la asociación inconsciente que se produce entre la demencia y la enfermedad de Alzheimer y, sin embargo, en casos como por ejemplo las degeneraciones fronto-temporales el deterioro de la memoria no tiene una especial importancia a la hora de diagnosticarse pues su presencia suele ser bastante tardía, así que hay que evitar realizar esta asociación. Otro problema de estos criterios es que no ofrecen normas para operar ni recomendaciones de instrumentación para hacer la evaluación, por lo que los resultados de la medición del deterioro de distintas capacidades son subjetivos a la persona que lo evalúa. Una última limitación es la disparidad de conclusiones al aplicar distintos criterios. En Erkinjuntti et al. (1997) se realiza un estudio sobre 1879 pacientes de 65 años o más, de los cuales, según un diagnóstico que se consensuó por un grupo de expertos, un 20.9% sufría de demencia. Sobre esta cohorte de pacientes se aplicaron diferentes criterios diagnósticos y los resultados de prevalencia fueron del 3.1% usando los criterios del CIE-10, 13.7% usando los del DSM-IV y del 29.1% utilizando los de DSM-III, versión anterior. Además, 449 sujetos en total fueron diagnosticados con demencia por alguno de los criterios, pero solo 41 por los tres. Estos datos evidencian, por lo tanto, que los criterios diagnósticos no pueden ser la única herramienta a la hora del diagnóstico, por lo que tendrán que ser complementados como se ha dicho antes por otras pruebas que apoyen al diagnóstico.

No existe por tanto una prueba definitiva, por lo que con el fin de determinar la presencia o no de demencia, se llevarán a cabo un conjunto de pruebas y estudios:

- Anamnesis: se recopilan datos típicos de la historia clínica electrónica, como edad del paciente, sexo, antecedentes familiares, alergias, cirugías, adicciones... Se hará especial hincapié en la posible existencia de antecedentes familiares o personales tanto de enfermedades cardiovasculares como de la propia demencia. Además de esto, se buscarán indicios de fobias, obsesiones, delirios o alteraciones del estado de ánimo, de la conducta o de la percepción, entre otros. Es importante contar con otra fuente de información aparte del paciente, como un familiar. También se preguntará sobre la forma de inicio y de evolución de los diferentes síntomas ya que estos datos pueden ayudar a diferenciar entre distintos tipos de demencias.
- Exploración física: busca estudiar el estado de consciencia, la hidratación y nutrición del paciente, tensión arterial, adenopatías, reflejos, hacer una valoración de la marcha...
- Pruebas de laboratorio: se determina el nivel de algunas sustancias como la vitamina B12 o algunas hormonas tiroideas mediante análisis de sangre y de orina.
- Neuroimagen: técnicas con uso cada vez mayor. Su principal objetivo es poder distinguir entre los diferentes tipos de demencia. Podemos destacar principalmente el uso de imágenes de resonancia magnética con el fin de estudiar la atrofia cortical y las alteraciones producidas en sustancia blanca, o el uso de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la formación de placas seniles u ovillos neurofibrilares. Cada vez más, se busca poder emplear estas imágenes estructurales y funcionales para conseguir un diagnóstico más temprano de la demencia, incluso en etapas asintomáticas en las que el daño cerebral irreversible aún no se ha producido (Rojas et al. 2016).
- Pruebas neuropsicológicas: se utilizan una serie de test y escalas para realizar una valoración funcional, de las capacidades cognitivas y del estado afectivo-emocional del paciente y poder estadificarlas. Entre las pruebas realizadas podemos destacar el Clinical Dementia Rating de Hughes (CDR), el Test de alteración de memoria, *Mini-Mental State Examination* (MMSE), Miniexamen cognoscitivo de lobo o la Escala de isquemia de Hachinski (Figura 4). Esta última permite distinguir entre demencias degenerativas, vasculares y mixtas (de la Vega y Zambrano, 2017).

Escala de isquemia de Hachinski	
Dato clínico	Puntuación
Comienzo súbito	2
Deterioro a brotes	1
Curso fluctuante	2
Confusión nocturna	1
Conservación de la personalidad	1
Depresión	1
Síntomas somáticos	1
Labilidad emocional	1
Antecedentes de hipertensión arterial sistémica	1
Antecedentes de ictus	2
Signos de aterosclerosis	1
Signos neurológicos focales	2
Síntomas neurológicos focales	2

Una puntuación < 4 sugiere un trastorno degenerativo
 Entre 4 y 7 puntos: casos dudosos y demencias mixtas
 Una puntuación > 7 sugiere una demencia vascular

FIGURA 4. ESCALA DE ISQUEMIA DE HACHINSKI (DE LA VEGA Y ZAMBRANO, 2017).

Además, un problema para la detección de la demencia en sus primeros meses es que, como ya se ha dicho, en su fase temprana los síntomas se suelen asociar con efectos propios del envejecimiento por lo que hay casos en los que llegan a pasar hasta dos años hasta que ésta es diagnosticada. Sin embargo, cada vez se busca un diagnóstico más temprano, pues en las primeras etapas el enfermo y su familia serían capaces de planear la enfermedad, tomar decisiones importantes e incluso existen tratamientos que no consiguen frenar el avance de la enfermedad, pero si reducir los síntomas en fases tempranas (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012*). Según estudios el número de personas que les gustaría saber que tienen demencia y el número de familiares y cuidadores que les gustaría que el enfermo lo hubiese sabido en las primeras etapas, es cada vez mayor (Pinner y Pierre, 2013; Fahy et al., 2003).

Se estima que, actualmente, una gran parte de las personas que sufren de demencia no han sido diagnosticadas. En países de elevados ingresos, el porcentaje de casos diagnosticados varía entre el 40 y el 50% (*Alzheimer's Disease International, 2016*)., mientras que, en países de ingresos medios y bajos como la India, el porcentaje solamente alcanza un 10% (*Alzheimer's Disease International, 2016; Dias y Patel, 2009*).

2.1.6. Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer o demencia senil de tipo Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central caracterizada por un deterioro cognitivo y trastornos en la conducta del sujeto que la padece. Es la forma más común de demencia, representando entre el 60 y el 70% de los casos de la misma (Marcus et al., 2014) y afectando a nivel mundial a entre el 5 y el 10% de la población mayor de 65 años (1 de cada 10). Su prevalencia es del 5% en sujetos de 65 años y aumenta exponencialmente hasta los 85, duplicando este porcentaje cada cinco años (Orozco Rodríguez et al., 2016). La enfermedad puede durar entre 7 y 15 años (Fundación Pascual Maragall, s.f.).

Actualmente no existe un tratamiento efectivo para la misma y se desconoce su etiología, aunque se cree que estaría causada por diversos factores. Entre algunos factores que, a día de hoy, se sabe que elevan el riesgo de sufrir este tipo de demencia encontramos el síndrome de Down, traumatismos craneoencefálicos, tener un bajo nivel educativo o padecer arterioesclerosis intensa. También está ganando importancia la posibilidad de que pueda existir una predisposición genética al Alzheimer. Por ejemplo, el alelo E4 de la proteína Apo-E del cromosoma 19 se cree que eleva la posibilidad de sufrir Alzheimer, mientras que el E2, por su parte, parece reducirla (Carazo y Nadal, 2001).

La importancia de la detección temprana de este tipo de demencia radica en que, cuanto antes sea diagnosticada, mayor posibilidad habrá de que ciertos síntomas se puedan retrasar mediante diferentes tratamientos, como es el caso de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (Carazo y Nadal, 2001). Además, permitirá una mejor planificación de la enfermedad por parte del sujeto y de los familiares del mismo (Valls-Pedret et al., 2010).

En cuanto a la forma de diagnosticarse, como ya se ha dicho, existen diversos criterios diagnósticos concretos para la enfermedad de Alzheimer, entre los cuales, los del grupo del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (Figura 5) son los que más se aplican a nivel internacional [18] por su elevada sensibilidad (70%) y especificidad (81%) (Orozco Rodríguez et al., 2016). Sin embargo, por sí solos no son suficientes para constatar la presencia de esta enfermedad de manera definitiva. Además de los criterios diagnósticos, se tendrán que confirmar los criterios anatopatológicos de la enfermedad a través de evidencias histopatológicas.

Criterios de enfermedad de Alzheimer probable
MMSE/MEC < 24 o test clínico similar
Déficit en dos o más áreas cognitivas
Ausencia de trastornos de conciencia
Inicio entre los 40 y 90 años (sobre todo después de los 65)
Sin evidencia de otras enfermedades que puedan justificar la clínica
Existencia de antecedentes familiares de trastornos similares
Cambios de conducta e incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria
Deterioro del lenguaje (afasia), de la capacidad motora (apraxia) y del reconocimiento perceptivo (agnosia)
Apoyo de pruebas complementarias: LCR normal, enlentecimiento inespecífico o normalidad en el EEG, la TC o la RM con atrofia cerebral progresiva documentada en estudios seriados
Criterios de enfermedad de Alzheimer posible
Existencia de un déficit gradual progresivo de las funciones cognitivas, en ausencia de otra causa
Demencia con variaciones en su inicio o curso evolutivo, en ausencia de otros trastornos neurológicos o sistémicos capaces de explicarla (diagnóstico de exclusión)
Criterios de enfermedad de Alzheimer definitiva
Cumplir los criterios de enfermedad de Alzheimer probable
Evidencia histopatológica compatible

*NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

FIGURA 5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: NINCDS-ADRDA (CARAZO Y NADAL, 2001).

El diagnóstico de esta enfermedad en sus primeras etapas es una tarea difícil, pues los síntomas pueden no manifestarse hasta pasados 10 años (Valls-Pedret et al., 2010), sin interferir

con la vida cotidiana del paciente durante este periodo asintomático. El primer síntoma en aparecer es la pérdida de memoria, a la cual se añade desorientación temporal y espacial, alteraciones en la capacidad de habla y de juicio, pérdida de capacidad de ejecutar tareas o de reconocimiento y cambios en el carácter. El principal problema de los criterios de diagnóstico actuales es que precisan que la enfermedad haya llegado ya a provocar un deterioro cognitivo con aparición de síntomas, por lo que durante años pueden haberse estado produciendo los cambios neuropatológicos en el tejido nervioso del cerebro, pudiendo ser ya tarde para la aplicación de posibles fármacos que modificasen el curso o detuviesen el progreso de la enfermedad.

A pesar de la dificultad de realizar un diagnóstico temprano del Alzheimer en base a sus síntomas, diferentes estudios como los realizados por Schott et al. (2003) demuestran que los cambios fisiopatológicos como la atrofia del lóbulo medial temporal se empiezan a producir ya en la etapa presintomática de esta enfermedad. Así que, cada vez más, se buscan biomarcadores que permitan un diagnóstico precoz.

Entre estos cambios neuropatológicos, dentro de los detectables mediante técnicas de imagen funcional, podemos destacar la agregación anormal de proteínas. La proteína tau hiperfosforilada intraneuronal se deposita en forma de ovillos neurofibrilares, mientras que la β -amiloide lo hace como placas seniles, las cuales están formadas por fragmentos degenerados de neuronas junto con material amiloide. Este depósito anormal es el que conlleva una pérdida por parte de las neuronas de su capacidad de hacer sinapsis, desembocando en un deterioro cognitivo progresivo y finalmente en demencia. Mediante imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) o de tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT) también se puede detectar hipoperfusión e hipometabolismo en la zona temporoparietal (Figura 6), propia del Alzheimer. Además, con el avance de la enfermedad, este hipometabolismo y esta hipoperfusión aparecen también en el lóbulo frontal. Este tipo de pruebas permite alcanzar a la hora de diferenciar entre enfermos de Alzheimer y sujetos control una sensibilidad del 89% y una especificidad del 80% (Mortimer et al., 2013).

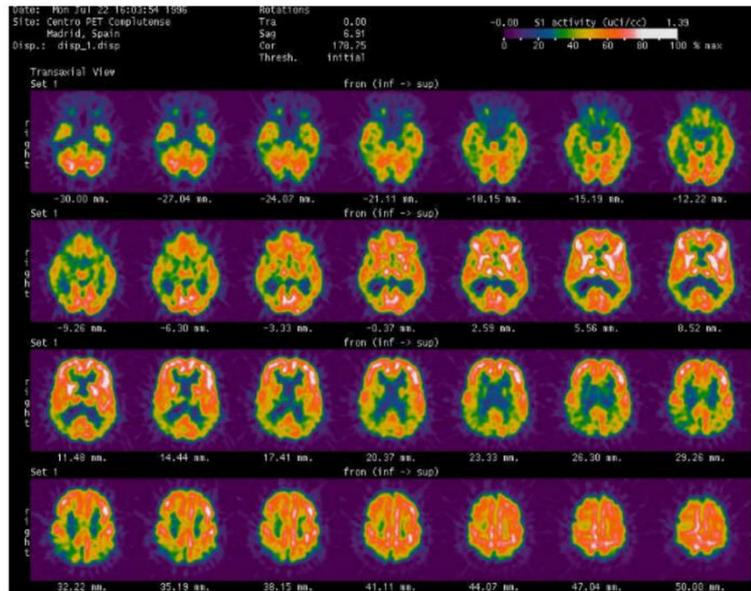


FIGURA 6. PATRÓN TÍPICO DE DEMENCIA PRIMARIA TIPO ALZHEIMER: HIPOMETABOLISMO SEVERO Y DIFUSO EN CORTEZA PARIETOTEMPORAL BILATERAL, CON PREDOMINIO EN EL HEMISFERIO DERECHO (MALDONADO ET AL., S.F.)

Por otra parte, las técnicas de imagen estructural como la resonancia magnética o la tomografía computerizada nos permiten detectar variaciones anatómicas o estructurales. Conforme el deterioro cognitivo avanza, se ven afectadas diferentes regiones cerebrales, como el neocórtex temporal, regiones parietales y, finalmente, todas las regiones corticales. A medida que avanza la demencia, por lo tanto, el cerebro entero se irá atrofiando, reduciendo su volumen total, siendo el hipocampo una de las primeras zonas en verse afectadas (Figura 7). Entre las diferentes zonas que más se ven implicadas en esta atrofia neuronal, las regiones temporales medias, entre las que encontramos el hipocampo, han sido las más estudiadas. Esto se debe a que son de las primeras estructuras en atrofiarse y lo hacen a un ritmo mucho más elevado que en sujetos control (Mortimer et al., 2013). A pesar de todo esto, las técnicas volumétricas solo son empleadas en ambientes de investigación, a nivel clínico se combina una evaluación visual con algunas medidas lineales, como la mínima anchura del lóbulo medial temporal (Jobst et al., 1992). Aunque la atrofia de regiones mediales temporales sea típica de la enfermedad de Alzheimer, también se produce en otros tipos de demencia. Sin embargo, esta se produce en menor grado (Mortimer et al., 2013).

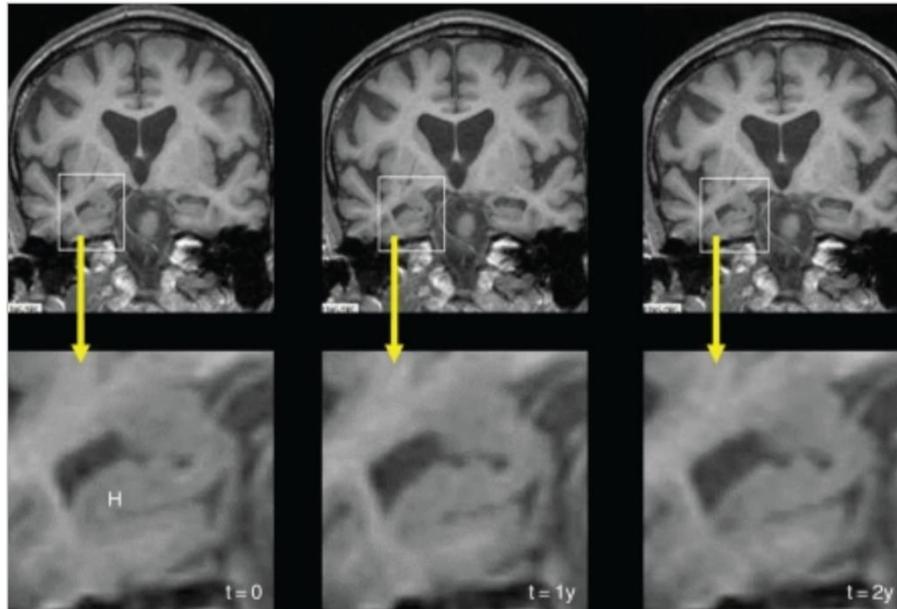


FIGURA 7. ESTUDIOS CORONALES POTENCIADOS EN T1 DE UN PACIENTE DE ALZHEIMER TOMADOS CADA UNO CON UN AÑO DE DIFERENCIA MUESTRAN ATROFIA PROGRESIVA DEL HIPOCAMPO (H) (A. JOHNSON ET AL., 2012).

A pesar de que una gran cantidad de estudios se centran en la obtención de biomarcadores tanto para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer como para el estudio de su progresión, aun no se ha obtenido uno fácilmente aplicable en clínica. Para el diagnóstico de la enfermedad sigue siendo necesario aplicar los criterios clínicos, según los cuales ésta no puede ser confirmada hasta que el deterioro cognitivo haya evolucionado hasta la demencia (Martín Carrasco et al., 2009).

2.1.7. Deterioro cognitivo leve

Según los criterios diagnósticos de demencia de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM IV) para que a un paciente se le pueda diagnosticar demencia es preciso que éste presente un deterioro en dos o más capacidades cognitivas (lenguaje, memoria, calculo...). Además, este deterioro cognitivo ha de conllevar cierto grado de pérdida de autonomía en la realización de actividades de la vida cotidiana. Cuando un sujeto presenta un gran déficit de memoria, pero sin que otras capacidades cognitivas se vean afectadas, o pequeñas deficiencias en distintas capacidades pero que no llegan a afectar a la realización de actividades de la vida diaria (AVD), no se podrá hablar de demencia, sino que estos sujetos serán diagnosticados de deterioro cognitivo leve.

El término deterioro cognitivo leve (MCI o DCL) fue empleado por primera vez por Flicker et al. (1991) para hacer referencia a un grupo de pacientes que no presentaban demencia, pero si cierto grado de deterioro cognitivo. Sin embargo, el concepto al que hace referencia ha ido evolucionando con el tiempo y Petersen et al. (1999) ya pasan a referirse a él como un paso transitorio entre el deterioro cognitivo propio de la senescencia y la demencia. Aunque no todos los casos de deterioro cognitivo leve evolucionarán a demencia, estos tienen un elevado riesgo de hacerlo (Petersen et al., 1999), principalmente a demencia tipo Alzheimer. Burns y Zandig

(2002) determinan que, anualmente, del 10 al 15% de pacientes con MCI pasarán a desarrollar demencia. Siendo estos porcentajes más elevados cuando otras capacidades cognitivas aparte de la memoria se ven afectadas. Diferentes estudios (Arnáiz et al., 2001; Wolf et al., 2003; Chételat et al., 2003) han encontrado cambios morfológicos y del metabolismo de la glucosa en pacientes de MCI que en un futuro desarrollarían demencia, sin embargo, estos han demostrado ser indicativos de un mayor riesgo de progresar hacia demencia, pero no de ser un factor definitivo para el diagnóstico seguro de esta evolución.

En cuanto a los tipos de deterioro cognitivo leve, estos se pueden clasificar en (de la Vega y Zambrano, 2017) DCL de tipo amnésico si solo afecta a la memoria o DCL de dominio único distinto a la memoria si el deterioro se da en otra capacidad cognitiva.

Un estudio realizado por Price et al. (2001) demostró, realizando autopsias a individuos que habían sido diagnosticados de MCI antes de morir, que presentaban ovillos neurofibrilares y placas seniles suficientes como para haber sido diagnosticados de Alzheimer. Esto demostró la existencia de una etapa presintomática durante la cual no hay cambios cognitivos detectables. De hecho, la relación entre la cantidad de depósito de proteína β -amiloide y la severidad de los daños cognitivos no acaba de estar clara, ya que se han dado casos de pacientes con deterioro cognitivo leve que presentaban una gran cantidad de placas seniles, mientras que en algunos pacientes diagnosticados de Alzheimer esta cantidad era menor (T. Becker, 2010).

2.2. Hipocampo

2.2.1. Localización y anatomía

El hipocampo es una estructura cerebral localizada en el sistema límbico, concretamente en el interior del lóbulo temporal que pertenece a la parte de la corteza cerebral conocida como arcuocorteza. En cada hemisferio del cerebro tenemos un hipocampo, por eso hablaremos de hipocampo izquierdo e hipocampo derecho. Estas estructuras cerebrales son curvas y alargadas, con forma de caballito de mar (Figura 8), hecho que hizo que Giulio Cesare Aranzio, anatomista italiano, les diese el nombre de 'hipocampo' en el siglo XVI (Gratacón, s.f.). Sin embargo, aunque en el siglo XVI ya se le diese nombre a esta estructura, no fue hasta el año 1900 que Vladimir Béhjterev relacionase su función con la memoria, pues hasta ese momento se pensaba que se encargaba de procesar los estímulos olfativos y las emociones por estar relacionada anatómicamente con la corteza entorrinal y la amígdala (Gratacón, s.f.).

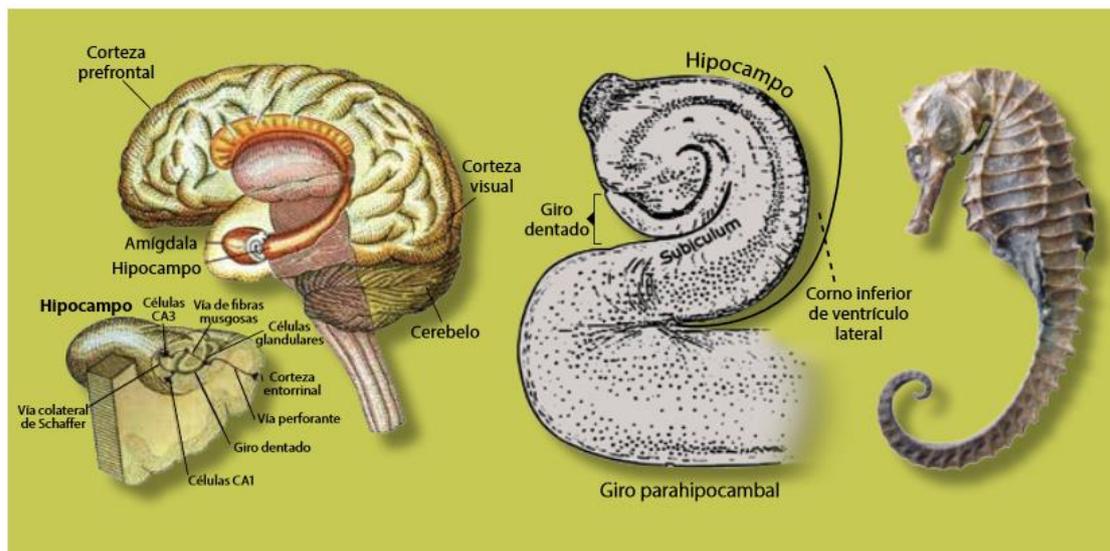


FIGURA 8. LOCALIZACIÓN DEL HIPOCAMPO Y LA CORTEZA ENTORRINAL EN EL CEREBRO Y DIBUJO DE UN CABALLITO DE MAR, DE DONDE TOMA SU NOMBRE EL HIPOCAMPO (AGUILAR ROBLERO, 2015).

2.2.2. Funciones

Con el tiempo, se ha pasado a considerar irrelevante el papel del hipocampo en el sentido del olfato y en el procesamiento de las emociones y se ha ido relacionando esta estructura cerebral con el desarrollo de funciones cognitivas. Hoy en día, se le atribuyen tres funciones principales (Gratacón, s.f.):

- La memoria: Fue a partir del artículo *Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions* publicado por William Beecher Scoville y por Brenda Miller que se empezó a relacionar el hipocampo con esta función mental. En él, se describía el caso de un paciente que sufría graves crisis de epilepsia y, con el fin de mejorar su situación, se le extirparon las zonas medias de los lóbulos temporales, las cuales contenían el hipocampo. Como consecuencia de esto, además de una mejoría en estas crisis, se observó que el paciente pasó a sufrir amnesia anterógrada total, ya no podía añadir nueva información a su memoria a largo plazo, y una amnesia retrógrada graduada. Sin embargo, sí que era capaz de crear nuevos recuerdos procedimentales a largo plazo, es decir, podía adquirir nuevas habilidades motoras, pero luego no recordaría el hecho de haberlas adquirido. Esto es debido a que, aunque actualmente, el desarrollo y funcionamiento de la memoria sea aceptado por consenso de la comunidad científica como uno de los papeles principales del hipocampo, se pueden distinguir diferentes tipos de memoria (Olivares Hernández et al., 2015), y el hipocampo no participa en todas.

En primer lugar, se encuentra la memoria de trabajo, también conocida como memoria operativa. Este tipo de memoria es la que permite almacenar y manipular temporalmente información con el objetivo de llevar a cabo tareas cognitivas complejas como aprendizaje, razonamiento o comprensión del lenguaje. Es a corto plazo y la estructura que se piensa que es la encargada de este tipo de memoria es la corteza

prefrontal (Sardinero Peña, 2015). Por otra parte, está la memoria implícita, no declarativa o procedimental, la cual se encarga de almacenar información sobre las habilidades motoras que se requieren para ejecutar una tarea. Es a largo plazo y en este caso son principalmente estructuras subcorticales las encargadas de ella. Por último, se encuentra la memoria explícita o declarativa, también de largo plazo, con la cual sí que está relacionado íntimamente el hipocampo. Se encarga del almacenamiento de recuerdos que se pueden evocar conscientemente. Según la naturaleza de estos recuerdos, la memoria declarativa se divide en episódica, si son hechos personales, o semántica, si no están relacionados con la vida personal.

La principal función del hipocampo es, por tanto, la formación de nuevos recuerdos a largo plazo, permitiendo el aprendizaje y la retención de información.

- La orientación espacial: Edward C. Tolman propuso en 1948 la existencia de un mapa cognitivo, sin embargo, fueron John O'Keefe y Lynn Nadel los primeros en situarlo en el hipocampo en su libro *The Hippocampus as a Cognitive Map* (Rogers, s.f.). Este tiene un papel importante en la manera en la que percibimos el espacio que nos rodea y cuando un sujeto presenta daños en el hipocampo puede tener dificultades para ubicar objetos en el espacio.
- Inhibición conductual y desarrollo de ansiedad: esta función es la más reciente en atribuirse al hipocampo y aún está investigándose. Uno de los primeros estudios fue realizado por Adhikari et al. (2010), en él examinaban principalmente una región del hipocampo conocida como hipocampo ventral.

2.2.3. Hipocampo y Alzheimer

La región del hipocampo es una de las primeras en mostrar signos neuropatológicos del Alzheimer (*World Health Organization and Alzheimer's Disease International*, 2012). Junto con el córtex entorrinal, es la primera estructura cerebral en la cual se puede evidenciar una mayor presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares. Además, el grado de atrofia neuronal en esta región es más elevado que en otras zonas en presencia de Alzheimer. Mientras que un envejecimiento normal puede provocar una disminución del volumen cerebral entre un 0,2 y un 0,41% por año, en pacientes de demencia tipo Alzheimer este porcentaje puede ser diez veces más alto. Sin embargo, el hipocampo es una zona especialmente afectada por esta atrofia neuronal (Figura 9) y puede llegar a superar el 10% anual (Fox et al., 1996).

Como ya se ha dicho, el hipocampo es la región encargada de convertir la información de memoria a corto plazo a memoria a largo plazo, por lo que en los pacientes de Alzheimer en los que esta estructura cerebral se ve dañada, este proceso no puede realizarse correctamente y no pueden almacenar nuevos recuerdos (Cook, 1979).

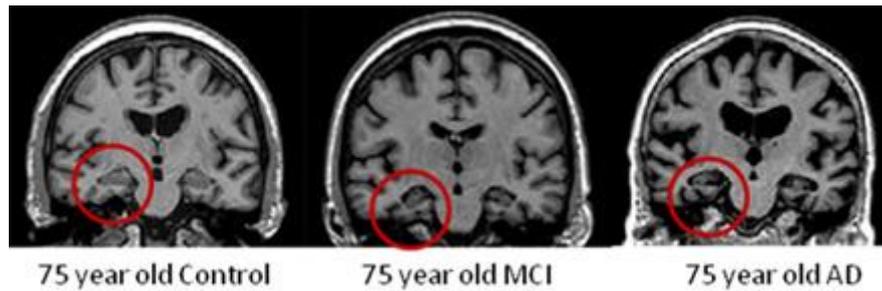


FIGURA 9. ESTUDIOS CORONALES DE MRI POTENCIADOS EN T1 DE TRES SUJETOS, CONTROL, DETERIORO COGNITIVO LEVE Y ALZHEIMER (ALZHEIMER'S DISEASE EDUCATION AND REFERRAL CENTER, 2009).

2.3. Neuroimagen

Actualmente el diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer se realiza en fases avanzadas de la enfermedad, por lo que las investigaciones se centran en la búsqueda de biomarcadores que permitan un diagnóstico cada vez más precoz. Dentro de esta búsqueda, la neuroimagen ha adquirido especial relevancia.

Podemos dividir el campo de la neuroimagen según el tipo de estudio que se realiza:

- Estudios metabólicos: se llevan a cabo mediante tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computada de emisión de fotón simple (SPECT). Dos técnicas de imagen del campo de la medicina nuclear que permiten estudiar la perfusión o el metabolismo en una región concreta del cerebro a través de la distribución y concentración de un trazador radiactivo.
- Estudios estructurales: estos estudios, por su parte, se realizan mediante las técnicas de imagen médica de tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM). Las imágenes adquiridas por RM presentan una mayor resolución espacial que las obtenidas por TC, dando una mayor sensibilidad a la hora de detectar atrofia y problemas cerebrovasculares. Sin embargo, esta última técnica se sigue empleando para descartar causas tratables de demencia como son tumores o hidrocefalias.

2.3.1. Resonancia magnética nuclear (RMN)

La imagen por resonancia magnética (IRM), tomografía por resonancia magnética (TRM) o imagen por resonancia magnética nuclear (IRMN) es una técnica no invasiva de imagen médica que, a diferencia de la tomografía computarizada (TC) no emplea radiaciones ionizantes para la adquisición de las imágenes, sino campos magnéticos (Muñoz Gil, s.f.).

En 1945, dos grupos independientes consiguieron, con solo tres semanas de diferencia, detectar por primera vez "resonancia magnética nuclear en materia condensada". Eran los equipos de Félix Bloch en la Universidad de Stanford y el de Edward Mills Purcell en la Universidad de Harvard. Bloch y Purcell compartieron el premio Nóbel de Física en 1952 por haber demostrado que cuando se situaban determinados tipos de núcleos en campos magnéticos potentes, estos núcleos son capaces de absorber energía de radiofrecuencia para luego liberarla, pudiendo ser captada por una antena.

Años después, en 1959, J.R. Singer, de la universidad de California, propuso la aplicación de la RMN al campo de la medicina como técnica de diagnóstico, y en 1971 Raymond Damadian fue el primero en demostrar que la RMN podía distinguir tejidos en base a las diferencias en sus tiempos de relajación, para ello empleó tejidos sanos y tejidos tumorales. En 1977 Damadian construyó el primer prototipo de MRI, al que bautizaron como 'Indomitable'. Sin embargo, no fue hasta 1981 que se instaló el primer prototipo de RMN para uso clínico del mundo en el Hospital Hammersmith de Londres (Wakefield, 2000).

Actualmente, los equipos de resonancia magnética han evolucionado mucho respecto a esos primeros prototipos. Sin embargo, al igual que entonces, para poder adquirir y almacenar las imágenes es necesario que los diferentes componentes que forman el equipo funcionen de manera coordinada e integrada. En primer lugar, tenemos el imán, el cual generará el campo magnético constante de gran intensidad. La potencia de este se medirá en unidades Tesla (T), cuya magnitud en los imanes usados en el ámbito clínico varía entre 0,2 y 3 T. Estos imanes pueden ser permanentes, resistivos o superconductores, sin embargo, la mayor parte de los empleados en ámbito hospitalario son electroimanes superconductores. Durante su funcionamiento, necesitan estar refrigerados a temperaturas muy bajas para que el material pueda conducir la electricidad sin resistencia y esto se consigue mediante cámaras de Helio líquido. Un segundo componente son las bobinas de gradiente. Estas están situadas en las tres dimensiones del espacio y dispuestas en el propio túnel del imán. Estas bobinas permitirán generar variaciones en el campo magnético permanente, consiguiendo así que los protones de cada punto precesen con ligeras diferencias, así, se obtendrán las imágenes en el plano deseado. Las bobinas de radiofrecuencia, por otra parte, serán antenas emisoras y receptoras de pulsos de radiofrecuencia. Las emisoras emitirán los pulsos de radiofrecuencia para excitar los tejidos, estos serán emitidos a la frecuencia de resonancia de los núcleos que se quieren excitar. Las receptoras, serán las que capten la señal emitida por los tejidos una vez se han relajado. Finalmente, esta señal será enviada a un ordenador para su procesamiento (Sabaté Garrachón, 2017) (Figura 10).

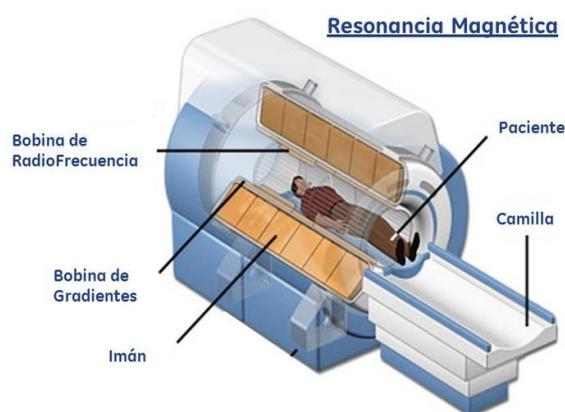


FIGURA 10. EQUIPO DE RESONANCIA MAGNÉTICA CON SUS DIFERENTES COMPONENTES (SABATÉ GARRACHÓN, 2013).

La IMR es una técnica de imagen sencilla y segura que se ha empleado mucho en las últimas décadas. Cabe destacar que, aunque no es el único elemento que presenta el fenómeno físico de la resonancia magnética, se eligió el hidrógeno para ser usado en ámbito clínico por ofrecer una elevada señal de resonancia y por estar en abundancia en el cuerpo humano. Esto, junto con el hecho de que exista una gran concentración de átomos de hidrógeno en órganos y tejidos blandos y a que no emplea radiaciones ionizantes hace de la IRM una técnica idónea para la obtención de imágenes cerebrales (Muñoz Gil, s.f.). Además, la información que nos proporciona no es únicamente anatómica, pues también podemos obtener imágenes funcionales.

2.3.2. Biomarcadores

En 1998 el National Institute of Health definió el término biomarcador como “Una característica que es medida y evaluada objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica” (Strimbu y Travel, 2010). Actualmente, estos son cada vez más empleados y entre sus diferentes usos podemos destacar el diagnóstico y análisis de enfermedades, el estudio de su evolución y el poder predecir y controlar la respuesta clínica a una intervención o fármaco.

Para que una característica pueda ser considerada como biomarcador, ha de cumplir los siguientes requisitos (Orozco Rodríguez et al., 2016):

- Ser cuantitativo y reproducible
- Debe de haber sido validado con casos confirmados
- Ofrecer una sensibilidad y una especificidad superior al 80%
- Ser fiable

En cuanto a los tipos de biomarcadores, en primer lugar, tenemos los de riesgo, que nos informan de la predisposición que presenta un sujeto a sufrir una determinada patología. Un ejemplo de este grupo serían los niveles de colesterol para enfermedades cardiovasculares. Los biomarcadores diagnósticos, por su parte, son los que ofrecen evidencia sobre si un sujeto sufre o no una determinada patología. El anticuerpo antitransglutaminasa tisular actuaría como biomarcador diagnóstico para la enfermedad celíaca. Por último, el receptor de membrana EphB4 es un ejemplo de biomarcador pronóstico, es decir, nos da información sobre la evolución del cáncer de colon después de haber aplicado un tratamiento determinado (Mayeux, 2004).

Los avances dentro del campo de los biomarcadores están permitiendo, cada vez más, el diagnóstico precoz de distintas enfermedades. Además, el hecho de que se haya demostrado que, en el Alzheimer, los primeros cambios biológicos se producen años antes de que se muestren los primeros síntomas ha provocado que una gran cantidad de estudios en los últimos años se hayan centrado en la búsqueda de biomarcadores para conseguir un diagnóstico temprano de esta patología.

2.4. Análisis de texturas

Una textura es una región de una imagen con atributos similares, propiedades poco variables o aproximadamente periódicas (Castellano et al., 2004). El análisis de estas texturas nos permite ampliar en gran medida la información que obtenemos de una imagen. Es un campo actualmente en desarrollo dentro del ámbito de la imagen médica, y sus usos varían desde la segmentación de estructuras anatómicas concretas o de lesiones hasta el poder diferenciar entre tejidos patológicos y sanos. Mediante este análisis se obtendrán características de la textura, que son parámetros matemáticos calculados a partir de la distribución de los píxeles. De acuerdo a como se calculen estas relaciones entre los píxeles, podemos distinguir cuatro tipos diferentes de análisis (Castellano et al., 2004).

El primero son los métodos estructurales o geométricos. Esta aproximación afirma que las texturas están compuestas por un conjunto de estructuras básicas primitivas que siguen un orden y una composición determinada. El objetivo de estos métodos será encontrar y definir las normas que siguen estas formas primitivas a la hora de organizarse. Los métodos basados en modelo buscan representar las texturas empleando modelos matemáticos como los fractales o los estocásticos. La desventaja de estas técnicas reside en el elevado coste computacional que conlleva la estimación de los parámetros de estos modelos. Por otra parte, tenemos los métodos basados en transformadas, los cuales tratan la imagen como a una señal y emplean transformaciones como la de Fourier, Gabor y Wavelet para transformar la imagen a un nuevo espacio, en el cual se estudiarán las propiedades de la textura. Por último, se encuentran los métodos estadísticos, los cuales se centran en el estudio de la distribución espacial de los valores de gris, a partir de la cual obtienen diferentes propiedades de la textura (Castellano et al., 2004).

Como ya se ha dicho, el análisis de texturas nos permite extraer una gran cantidad de información de una imagen, y las imágenes médicas no son una excepción. Tres de los parámetros más estudiados son el histograma de primer orden, la matriz de largo recorrido (*Gray-Level Run Length Matrix* o GLRLM) y la matriz de co-ocurrencia (*Gray-Level Co-occurrence Matrix* o GLCM), todos pertenecientes al grupo de métodos estadísticos.

2.4.1. Histograma de primer orden

También conocidas como estadísticas globales. Describen características relacionadas con la distribución de los niveles de gris dentro de la región de interés sin tener en cuenta las interacciones espaciales entre ellos.

En las imágenes digitales, el rango de niveles de gris que puede adquirir cada píxel está acotado entre 0 y 2^b-1 , siendo b el número de bits que tiene la imagen. En esta escala de grises el valor 0 se correspondería con el color negro y el valor 2^b-1 con el blanco. Las imágenes de resonancia magnética suelen usar 12 bits, obteniendo así un rango de valores de gris de 0 a 4095. El histograma de una imagen es la suma del número de píxeles que presentan un nivel de gris o que se encuentran en un rango de niveles concreto. A partir de él podemos extraer una gran cantidad de parámetros como por ejemplo la media o la varianza (Castellano et al., 2004).

2.4.2. Matriz de largo recorrido

El recorrido de niveles de gris es el número de píxeles consecutivos con el mismo nivel de gris en una determinada dirección. En la matriz de largo recorrido, en el eje horizontal se encuentran los niveles de gris, mientras que en el eje vertical están los tamaños de los recorridos. Cada elemento (i,j) de la matriz representará el número de veces que aparece un recorrido de tamaño “i” de un nivel de gris “j” (Castellano et al. 2004). Para una misma imagen (Figura 11) se pueden obtener diversas matrices de largo recorrido (Figura 12), una por cada dirección escogida. En la práctica, lo usual es que se calculen cuatro, una para la dirección horizontal, una para la vertical y dos para las diagonales.

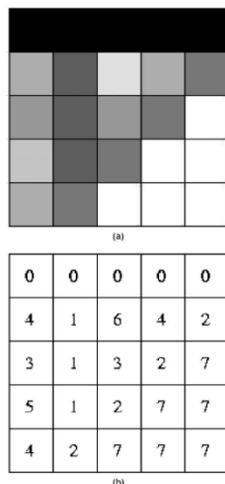


FIGURA 11. EJEMPLO DE IMAGEN DIGITAL. (A) IMAGEN DE 5X5 PÍXELES CON DIFERENTES NIVELES DE GRIS. (B) REPRESENTACIÓN NUMÉRICA DE LA IMAGEN (CASTELLANO ET AL., 2004).

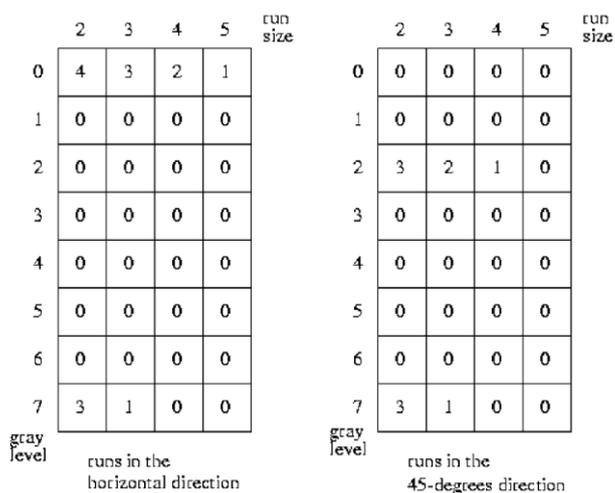


FIGURA 12. EJEMPLO DE MATRICES DE LARGO RECORRIDO EN DIRECCIONES HORIZONTAL (IZQUIERDA) Y VERTICAL (DERECHA) DE LA IMAGEN DE LA FIGURA 11 (CASTELLANO ET AL., 2004).

Un ejemplo de parámetro que se puede obtener de esta matriz es el porcentaje de píxeles de la imagen que son parte de alguno de los recorridos considerados.

2.4.3. Matriz de co-ocurrencia

La matriz de co-ocurrencia es uno de los métodos más empleados para medir matemáticamente una textura. Esta matriz define la frecuencia con la que un nivel de gris aparece en una relación espacial específica con otro nivel. Los números de filas y columnas de la matriz se corresponden con el nivel de gris del píxel de referencia y del píxel vecino. El valor de cada posición (i,j), por su parte, identifica el número de pares de píxeles con valores de gris “i” y “j” que se encuentran separados una determinada distancia en una dirección concreta (figura 13). Para el cálculo de esta matriz será necesario definir también una dirección y una distancia. Por lo tanto, se podrán calcular para una misma textura diferentes matrices de co-ocurrencia variando estos dos parámetros (Castellano et al., 2004; La Serna Palomino et al., 2010).

	0	1	2	3	4	5	6	7
0	6	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	1	0	1	0	0	1
2	0	1	0	0	0	1	1	2
3	0	0	0	2	0	0	0	1
4	0	1	0	0	0	0	1	1
5	0	0	1	0	0	0	0	0
6	0	0	1	0	1	0	0	0
7	0	1	2	1	1	0	0	2

co-occurrence within a 2-pixels distance in the horizontal direction

FIGURA 13. EJEMPLO DE MATRIZ DE CO-OCURRENCIA DE LA IMAGEN DE LA FIGURA 11 (CASTELLANO ET AL., 2004).

Algunos parámetros que podemos obtener empleando la matriz de co-ocurrencia son por ejemplo la entropía, la energía o la homogeneidad.

3. MATERIALES

3.1. Imágenes

Las imágenes empleadas en este trabajo han sido obtenidas de la base de datos de la Iniciativa de neuroimagen de la enfermedad de Alzheimer, o ADNI por sus siglas en inglés (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, s.f.). Se han utilizado imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 de un total de 105 sujetos. De ellos, 35 eran pacientes con deterioro cognitivo leve temprano (EMCI), 35 eran enfermos de Alzheimer y los 35 sujetos restantes han sido empleados como grupo control. Las imágenes potenciadas en T1 empleadas fueron adquiridas usando un equipo de 3T (Siemens Trio) con el siguiente protocolo: secuencia de adquisición 3D MP-RAMPAGE, tiempo de repetición(TR)/tiempo de ECO (TE)=2300/2.98ms, ángulo de inclinación de 9 grados, resolución "in-plane" de 1x1 mm² siendo el plano de adquisición el sagital, matriz de adquisición de 256x256 y campo de visión de 256 mm. Los sujetos presentan edades desde los 57,2 hasta los 88 años con una media de 74,9 años y una desviación estándar de 7,6. Los distintos ficheros están en formato NIfTI, un formato usado para almacenar datos volumétricos de resonancia magnética.

3.2. Software

Para el desarrollo de la herramienta software ALTEA se ha empleado MATLAB®, un entorno de programación con lenguaje propio cuyas prestaciones incluyen adquisición y análisis de datos y desarrollo de aplicaciones. La interfaz de usuario se ha creado mediante el entorno GUIDE ofrecido por el propio MATLAB, que permite la creación de estas interfaces pudiendo combinar el diseño gráfico con el diseño mediante programación. Para la realización de este trabajo se empleó la versión R2015a.

Además del propio entorno de programación en sí, la comunidad de usuarios de MATLAB comparte funciones y paquetes de herramientas de desarrollo propio. Destacar el uso de las siguientes:

- *pencilROI*: función creada por Andrés Larroza y Silvia Ruiz que permite la segmentación de regiones de interés sobre una imagen (Larroza, 2016).
- *Radiomics*: paquete de herramientas de programación para análisis de texturas creado por Martin Vallières (Vallières, 2017).
- *fdr_bh*: función creada por David M. Groppe que permite realizar el procedimiento de Benjamini-Hochberg para controlar el ratio de falsos positivos al realizar pruebas estadísticas (Groppe, 2015).

4. MÉTODOS

Como ya se ha dicho, este trabajo tiene dos objetivos principales, el primero es el desarrollo de una herramienta que permita el análisis y la evaluación de nuevos biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer mediante un proceso basado en el análisis de texturas sobre imágenes de resonancia magnética. Como segundo objetivo se ha planteado la aplicación de esta herramienta sobre imágenes de resonancia magnética de pacientes de Alzheimer, pacientes de deterioro cognitivo leve temprano y sujetos control con el fin de obtener y evaluar la capacidad predictiva de los diferentes biomarcadores obtenidos.

A continuación, se pasa a detallar la metodología empleada para lograr estos dos objetivos. Para ello, se explicarán por separado los tres módulos que se pueden diferenciar dentro de la herramienta.

4.1. Módulo I: Visualización y segmentación

En este módulo se realizará un primer paso de visualización y un segundo de segmentación.

Lo primero será seleccionar al paciente, del cual se quiere cargar el volumen almacenado en fichero NIfTI. Una vez seleccionado, el volumen correspondiente se representará bidimensionalmente empleando las tres vistas clásicas: axial, coronal y sagital. Se puede ver en la Figura 14 y la Figura 15 que la herramienta diseñada ALTEA ofrece la opción de elegir la sección de corte entre Axial, Coronal y Sagital, la opción marcada será la vista que se representará en los ejes principales y sobre la que, posteriormente, se podrá segmentar.

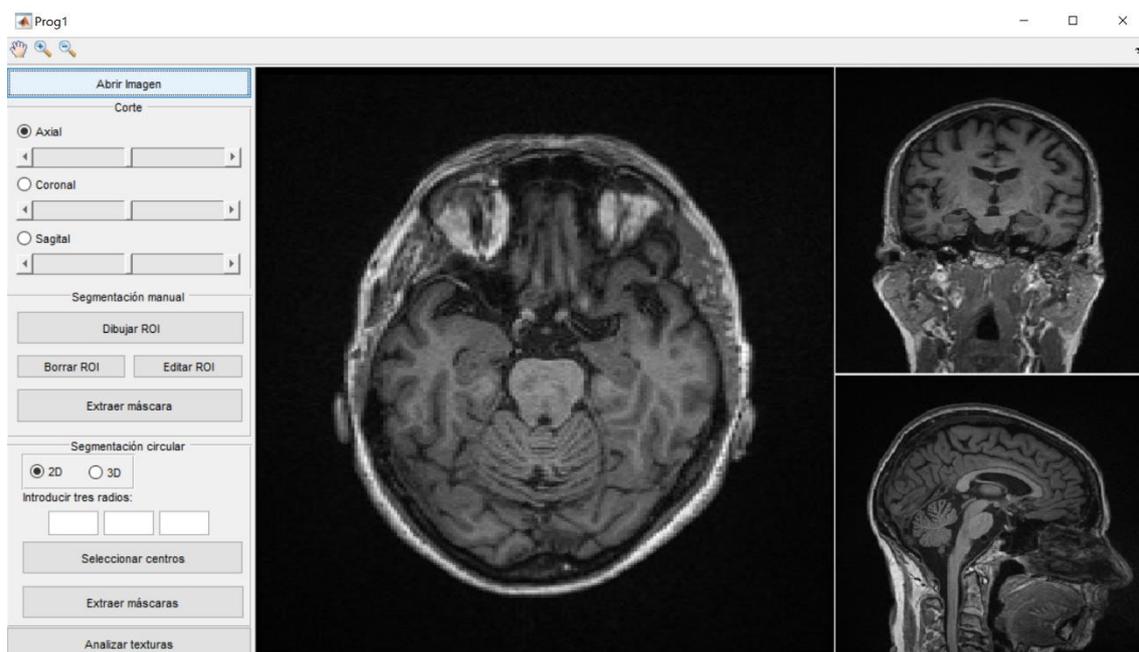


FIGURA 14. EJEMPLO DE CARGA DE VOLUMEN DE UN SUJETO CONTROL CON REPRESENTACIÓN DE LA VISTA AXIAL EN LOS EJES PRINCIPALES.



FIGURA 15. EJEMPLO DE CARGA DE VOLUMEN DE UN SUJETO CONTROL CON REPRESENTACIÓN DE LA VISTA CORONAL EN LOS EJES PRINCIPALES.

Además, mediante *sliders* o barras deslizantes se permite el desplazamiento por los diferentes cortes del volumen en cada una de las tres vistas, ofreciendo así al usuario la posibilidad de buscar el corte en el cual interese segmentar alguna estructura anatómica (Figura 16).

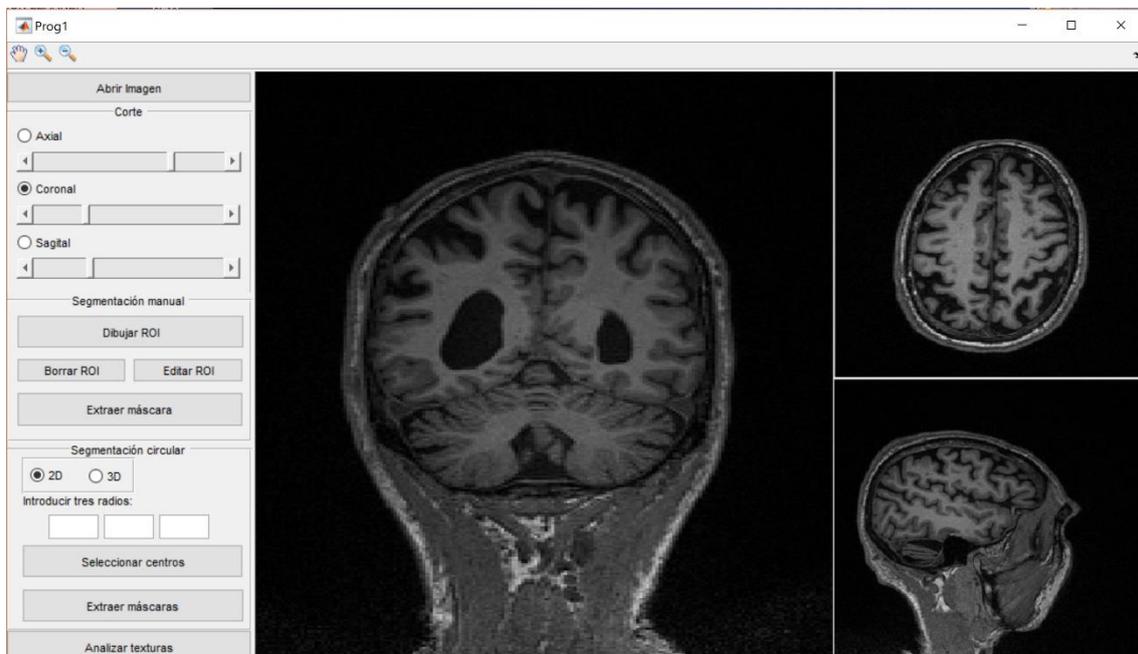


FIGURA 16. LAS BARRAS DESLIZANTES PERMITEN MOVERSE ENTRE LOS DIFERENTES CORTES EN LAS TRES VISTAS.

En el presente trabajo esta estructura será el hipocampo, y la segmentación se realizará sobre un corte coronal por ser esta la vista más adecuada para la segmentación de esta estructura. Las barras deslizantes se emplearán para buscar el corte más conveniente para segmentarlo en esta vista.

Una vez que se ha encontrado el corte sobre el cual se quiere segmentar el hipocampo, la herramienta ALTEA ofrece dos opciones para escoger las regiones de interés (ROI): segmentación manual y segmentación circular. La segmentación manual permite dibujar las ROI a mano alzada sobre el propio corte (Figura 17).

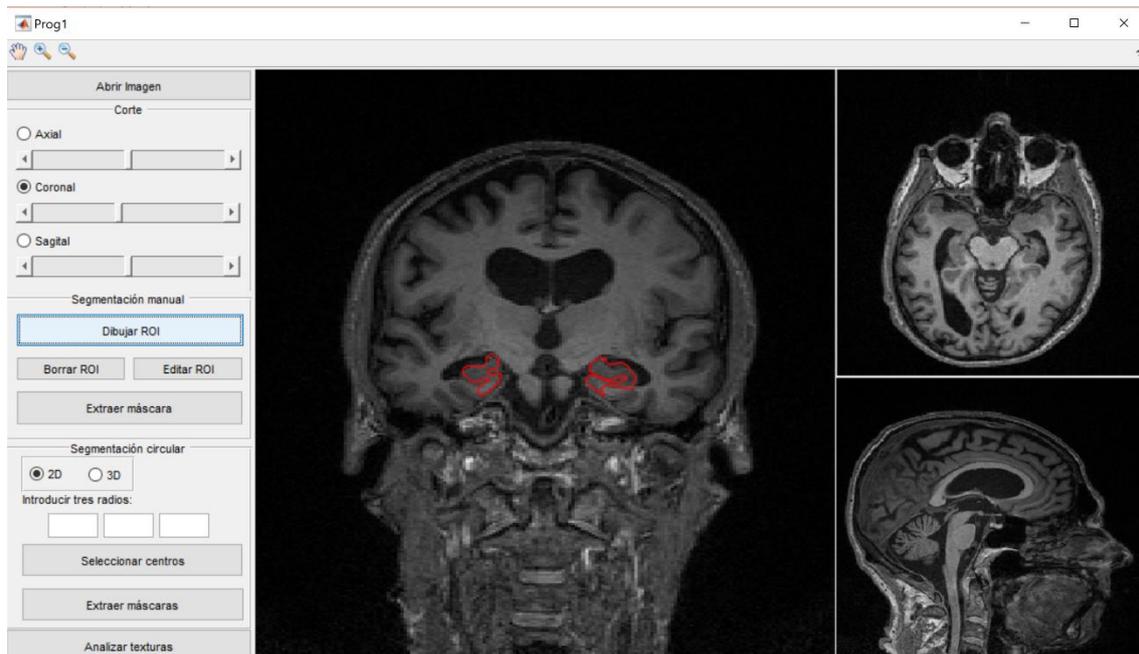


FIGURA 17. SEGMENTACIÓN MANUAL DEL HIPOCAMPO DERECHO E IZQUIERDO.

La segmentación circular, por su parte, permitirá al usuario generar regiones de interés circulares, si se elige la opción de hacerlo en dos dimensiones (2D), o esféricas, si se elige hacerlo tridimensionalmente (3D). Debido a la dificultad de segmentar el hipocampo, sobre todo en pacientes de Alzheimer en los que esta estructura cerebral ya se ha visto afectada, para este estudio se usará la opción de segmentación circular, tanto en su vertiente bidimensional como en la tridimensional. Una vez elegido el número de dimensiones en las que se quiere segmentar, habrá que introducir tres radios, medidos en número de píxeles, los cuales definirán el tamaño de las regiones de interés que se están creando. En cuanto a la localización de las mismas, la herramienta permite la selección de los dos centros, uno para el hipocampo derecho y otro para el izquierdo, de manera manual sobre el corte (Figura 18).



FIGURA 18. UNA VEZ INTRODUCIDOS LOS TRES RADIOS, SE SELECCIONAN LOS CENTROS.

Esto generará, para cada uno de los hipocampos, tres circunferencias (2D), o tres esferas (3D), concéntricas del tamaño de los radios introducidos. En nuestro caso, para cada sujeto se realizará una segmentación bidimensional y una segmentación tridimensional, obteniendo así seis regiones de interés circulares y seis esféricas, 3 de cada una de ellas para cada hipocampo. Los radios escogidos han sido de 3, 5 y 8 píxeles, tanto para la segmentación 2D como para la 3D. Así, la región de interés de menor tamaño contiene únicamente tejido del hipocampo, sustancia gris, mientras que las dos de mayor radio contienen también tejido de estructuras circundantes al mismo. Cuando ya se han elegido los centros, las ROI seleccionadas pasan a visualizarse sobre el corte coronal (Figura 19).

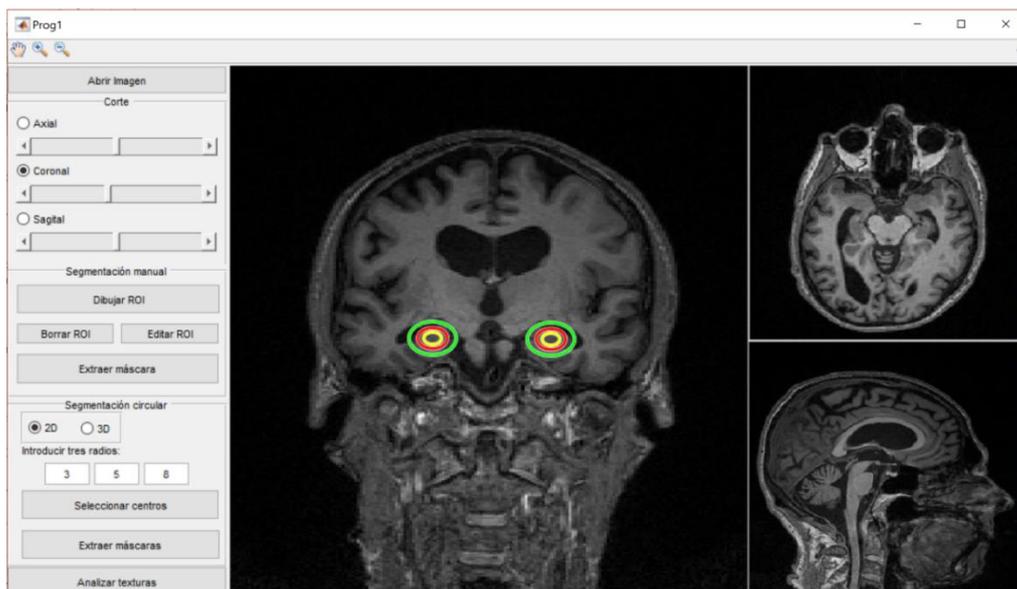


FIGURA 19. CUANDO SE HAN SELECCIONADO AMBOS CENTROS, PASAN A VISUALIZARSE LAS 6 ROI RESULTANTES, TRES CÍRCULOS CONCÉNTRICOS PARA CADA HIPOCAMPO

Una vez obtenidas las seis regiones de interés se habilita la opción de analizar las texturas, la cual lleva al usuario al siguiente módulo.

4.2. Módulo II: Análisis de texturas

Este segundo módulo de la herramienta permite realizar un análisis de texturas sobre cada una de las seis regiones de interés obtenidas en el primero, sean 2D o 3D, a las cuales nos referiremos como ROI 1_D, ROI 2_D y ROI 3_D (No confundir con 2 dimensiones y 3 dimensiones) para el hipocampo derecho, y equivalentemente ROI 1_I, ROI 2_I y ROI 3_I para el izquierdo. Teniendo en cuenta que ROI 1_D y ROI 1_I son las dos regiones de interés circulares o esféricas de radio 3, que ROI 2_D y ROI 2_I son las de radio 5 y, por su parte, las dos restantes son las que presentan un radio de 8 píxeles.

Se conoce como *Radiomics* al campo de estudio médico que se centra en la extracción de grandes cantidades de información de imágenes médicas. Como ya hemos dicho, en nuestro caso esas imágenes van a ser de resonancia magnética, y la información la vamos a extraer mediante algoritmos de análisis de texturas. Así, se obtendrán dos tipos de características, globales y locales. Las globales describirán la imagen, en nuestro caso la ROI, como un todo, mientras que las características locales describen un grupo de píxeles de la misma teniendo en cuenta su ubicación espacial (Presutti, 2004). Las características locales las obtendremos a partir de dos matrices: *Gray-Level Co-occurrence Matrix* (GLCM) y *Gray-Level Run-Length Matrix* (GLRLM).

En la Figura 20 se pueden apreciar los resultados obtenidos del análisis de texturas de las ROI obtenidas como ejemplo en el módulo anterior de un sujeto control. A la izquierda se pueden ver representados los cortes coronales sobre los que se ha segmentado y las áreas circulares que están siendo estudiadas. En la tabla, se puede observar que al analizar la textura de estas regiones se han extraído un total de 25 parámetros, y que el valor de cada uno de ellos se obtiene para cada una de las 6 ROI. Antes de guardar los parámetros en nuestra base de datos será necesario seleccionar si el sujeto que está siendo estudiado pertenece al grupo de Control, al grupo de pacientes de Alzheimer o al grupo de pacientes con deterioro cognitivo leve temprano (EMCI).

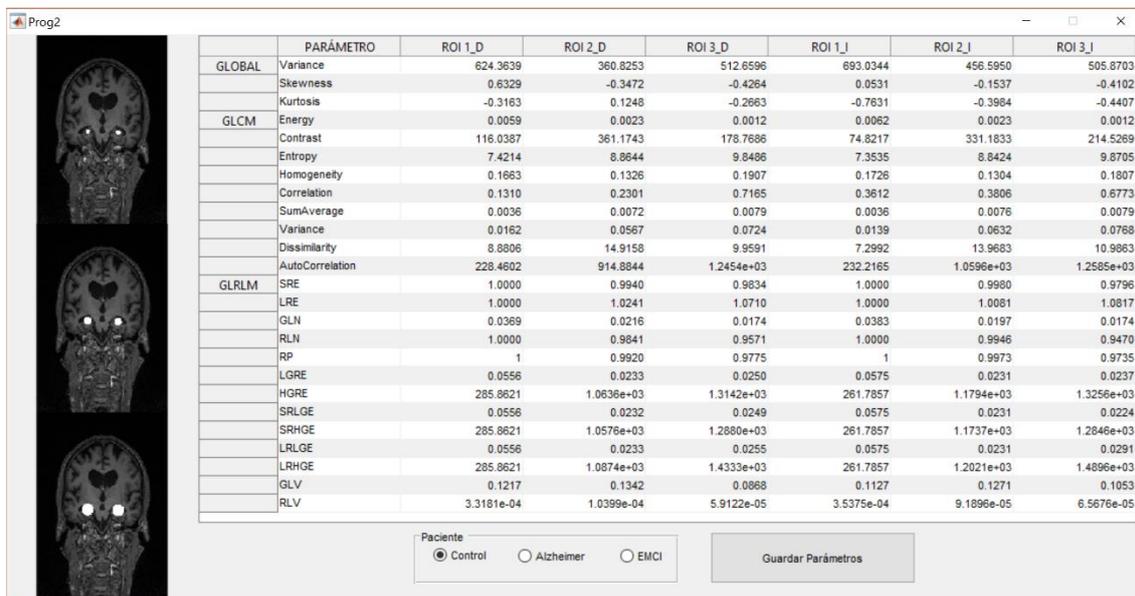


FIGURA 1. RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LAS SEIS REGIONES DE INTERÉS PARA UN SUJETO CONTROL.

Este análisis de texturas se realizará para cada una de las 12 regiones de interés (6 circulares y 6 esféricas) segmentadas de cada sujeto. Se generarán así dos extensas bases de datos, una de las cuales almacenará los valores de estos 25 parámetros para las seis ROI 2D y la otra para las seis ROI 3D.

Estas bases de datos serán la entrada del módulo III, en el cual se evaluarán estos parámetros como posibles biomarcadores que permitan distinguir entre sujetos sanos, sujetos con deterioro cognitivo leve temprano y sujetos con Alzheimer.

4.3. Módulo III: Obtención de resultados

En este tercer módulo de la herramienta se va a realizar un estudio estadístico de las diferentes características extraídas mediante los análisis de texturas llevados a cabo en el módulo anterior. El objetivo será estudiar el carácter discriminativo de cada variable, es decir, si ofrece una buena diferenciación entre nuestras tres poblaciones: pacientes con Alzheimer (AD), pacientes con deterioro cognitivo leve temprano (EMCI) y sujetos control (CN).

Una vez cargada una de nuestras dos bases de datos, la herramienta permite estudiar el valor predictivo de las diferentes variables utilizando distintos métodos estadísticos (Figura 21).

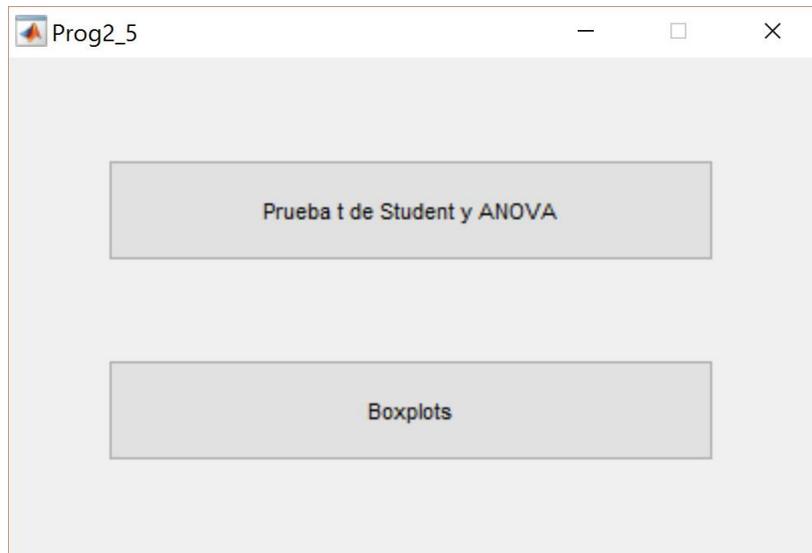


FIGURA 21. EL CARÁCTER PREDICTIVO DE LAS VARIABLES SE PUEDE ESTUDIAR EMPLEANDO DIFERENTES MÉTODOS ESTADÍSTICOS.

En el caso de seleccionar la prueba t de *Student* y ANOVA, el programa realizará estos análisis sobre cada una de las seis regiones de interés, diferenciando entre las poblaciones de sujetos control (CN), pacientes de Alzheimer (AD) y pacientes de deterioro cognitivo leve temprano (EMCI). Es decir, en cada ROI, para cada una de las 25 variables, se obtendrán cuatro p-valores. Tres, provendrán de realizar las pruebas t de *Student*, enfrentando las poblaciones de dos en dos, mientras que el cuarto se obtendrá de realizar el ANOVA.

La hipótesis nula en las pruebas t de *Student* será que los datos de los vectores x e y, en este caso dos de las tres poblaciones, no presentan diferencias significativas entre sus estadísticos, mientras que la hipótesis alternativa, por su parte, afirma que sí las hay.

En cuanto a la ANOVA, prueba la hipótesis de que las tres poblaciones presentan la misma media frente a la hipótesis alternativa de que no la presentan.

En la Figura 22 se puede observar que, para cada parámetro extraído mediante análisis de texturas, además de obtener los cuatro p-valores el programa nos ofrece la media más menos su desviación típica para cada una de las tres poblaciones.

ROI 1 HIPOCAMPO DERECHO							
	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global							
Skewness							
Kurtosis							
Energy							
Contrast							
Entropy							
Homogeneity							
Correlation							
SumAverage							
Variance_GLCM							
Dissimilarity							
AutoCorrelation							
SRE							
LRE							
GLN							
RLN							
RP							
LGRE							
HGRE							
SRLGE							
SRHGE							
LRLGE							
LRHGE							
GLV							
RLV							

FIGURA 222. EJEMPLO DE TABLA EN LA QUE LA HERRAMIENTA OFRECE, PARA CADA UNA DE LAS 25 VARIABLES EXTRAÍDAS MEDIANTE ANÁLISIS DE TEXTURAS, LOS P-VALORES OBTENIDOS AL REALIZAR LAS PRUEBAS ESTADÍSTICAS Y LA MEDIA MÁS MENOS LA DESVIACIÓN TÍPICA PARA CADA POBLACIÓN.

Una vez realizadas las pruebas estadísticas, el programa permite estudiar qué p-valores han resultado significativos, es decir, cuáles permiten rechazar la hipótesis nula. Se sabe que la probabilidad de cometer errores de tipo I, es decir, un falso positivo, o lo que es lo mismo, rechazar la hipótesis nula siendo esta cierta, aumenta con el número de pruebas estadísticas realizadas siguiendo la ecuación (McDonald, 2015)

$$\alpha_{pE} = 1 - (1 - \alpha_{pC})^C$$

Donde α_{pC} es la probabilidad de cometer al menos un error de tipo I al realizar una sola prueba estadística y α_{pE} es la probabilidad de cometer al menos un error de tipo I al realizar un conjunto de C pruebas. Se puede comprobar entonces que conforme se aumentan el número de pruebas estadísticas realizadas la prueba de contraste se hace más permisiva, rechazando la hipótesis nula con mayor facilidad y aumentando así este error, es decir, aumenta la probabilidad de obtener un resultado significativo simplemente por azar.

Para contrarrestar este efecto, la herramienta, antes de determinar qué resultados han sido significativos, aplicará dos tipos de correcciones diferentes (McDonald, 2015; Martínez-Cambor, 2012):

- Bonferroni: se consigue que la prueba sea más conservadora reduciendo el valor de α_{pC} , logrando así que α_{pE} no pase de 0.05. Las pruebas estadísticas realizadas se pueden agrupar en 4 grandes grupos: 150 t de Student sobre ControlvsAD, 150 sobre ADvsEMCI, 150 t de Student sobre EMCivsCN y 150 ANOVA. Así, aplicando la corrección de Bonferroni cambiaremos el umbral de significancia de $\alpha_{pC}=0.05$ y usaremos como umbral $\sigma=\alpha_{pC}/n^\circ$ pruebas $=0.05/150=0.000333334$. Sin embargo, la corrección de Bonferroni puede llegar a ser demasiado conservadora, sobre todo cuando el número de comparaciones a realizar es muy elevado, pues la tasa de falsos negativos que se obtiene es muy alta.

- Benjamini & Hochberg: se consigue controlar el conocido como FDR (*False Discovery Rate*), la proporción de resultados significativos que en realidad son falsos positivos. Para ello se ordenan los p-valores obtenidos en orden ascendente y se le asigna un rango a cada uno. El p-valor más pequeño tendrá un rango de 1, el siguiente de 2 y así, sucesivamente. Para cada p-valor, se calcula su valor crítico Benjamini-Hochberg usando la fórmula $(i/m)*Q$, donde i es el rango del p-valor, m es el número total de test realizados y Q es el ratio de falsos positivos que se desea. Cada uno de los p-valores originales será comparado con su valor crítico Benjamini-Hochberg, buscando el p-valor más alto que sea menor que su valor crítico. Este, y todos los p-valores menores a él serán considerados como estadísticamente significativos.

Después de aplicar estas correcciones, para cada una de las 6 regiones de interés analizadas se podrá obtener una tabla donde se indicará si los p-valores han resultado significativos aplicando la corrección de Bonferroni y si lo han resultado aplicando la de Benjamini & Hochberg.

Por otra parte, también se pueden visualizar los distintos parámetros mediante diagramas de cajas y bigotes con el fin de poder estudiar su carácter discriminativo de una forma más visual. En esta opción, se seleccionará una ROI y un parámetro y la herramienta nos ofrecerá dos diagramas. En uno se compararán las tres poblaciones para el hipocampo izquierdo mientras que en el otro lo harán para el derecho. La Figura 23 muestra la interfaz gráfica de esta opción.

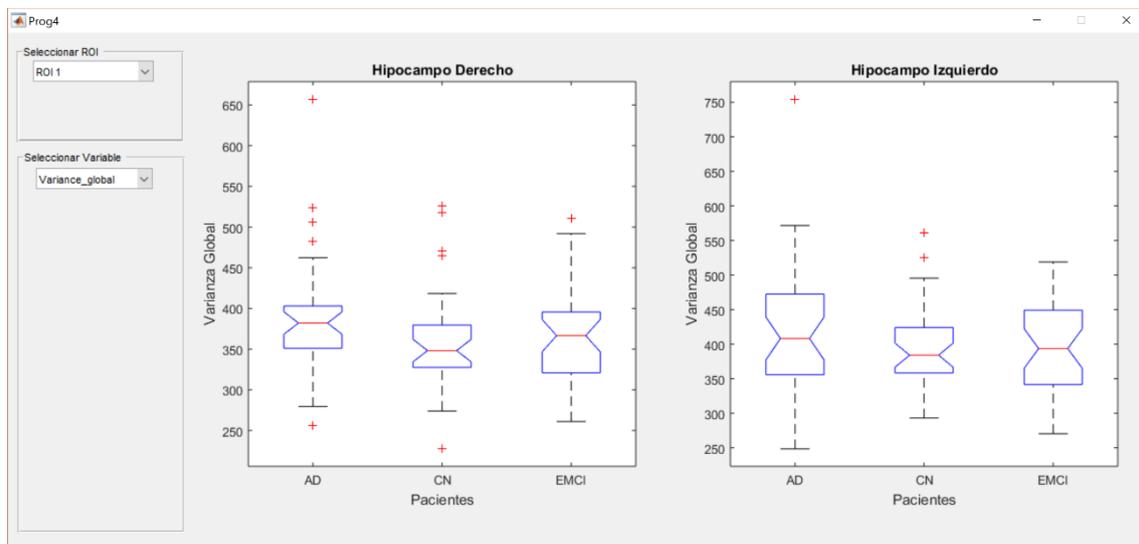


FIGURA 33. INTERFAZ GRÁFICA QUE PERMITE VISUALIZAR LOS DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. ALTEA

El primer resultado a destacar de la realización de este trabajo es la creación de ALTEA (ALzheimer TExture Analyzer), una herramienta software que permite, por una parte, el análisis de texturas en regiones de interés seleccionadas sobre imágenes de resonancia magnética, ya sea mediante segmentación manual o segmentación circular, y, por otra, el estudio de la capacidad predictiva de las diferentes características extraídas, es decir, estudiar su viabilidad como posibles biomarcadores.

5.2. Estudio biomarcadores

El segundo resultado de este trabajo es el obtenido al estudiar la capacidad predictiva de las diferentes características procedentes del análisis de texturas. Este estudio se puede realizar una vez obtenidas las bases de datos resultantes de analizar las texturas de las ROI del conjunto de 105 sujetos, tanto de las regiones de interés circulares como de las esféricas. Como ya se ha dicho, la herramienta ofrece en su tercer módulo la posibilidad de obtener p-valores mediante pruebas t de *Student* y ANOVA, pudiendo luego estudiar la capacidad predictiva de cada variable a través de la significancia estadística de sus p-valores correspondientes. Una segunda opción, que puede ser complementaria a la primera, es la de realizar una evaluación más visual mediante diagramas de cajas y bigotes. En este apartado se van a analizar y discutir los diferentes resultados obtenidos.

5.2.1. Análisis de texturas 2D

Recordemos que se ha distinguido entre tres tipos de regiones de interés según su radio: ROI 1, área circular de 3 píxeles de radio, ROI 2, de 5 píxeles de radio y ROI 3, de 8. Cada una de las cuales se ha situado sobre el hipocampo derecho y sobre el hipocampo izquierdo, distinguiendo así un total de seis regiones de interés a las que, a partir de ahora, se pasará a denominar según su tamaño y el hipocampo en el que se localizan:

- ROI 1_D_2D: región de interés de 3 píxeles de radio situada sobre el hipocampo derecho.
- ROI 1_I_2D: región de interés de 3 píxeles de radio situada sobre el hipocampo izquierdo.
- ROI 2_D_2D: región de interés de 5 píxeles de radio situada sobre el hipocampo derecho.
- ROI 2_I_2D: región de interés de 5 píxeles de radio situada sobre el hipocampo izquierdo.
- ROI 3_D_2D: región de interés de 8 píxeles de radio situada sobre el hipocampo derecho.
- ROI 3_I_2D: región de interés de 8 píxeles de radio situada sobre el hipocampo izquierdo.

Sobre cada una de estas seis ROI se ha realizado un análisis de texturas, extrayendo un total de 25 parámetros. Los valores de estos parámetros para cada sujeto se han ido almacenando hasta construir una extensa base de datos, a partir de la cual se va a estudiar la capacidad predictiva de las características extraídas. Los p-valores obtenidos al aplicar las pruebas T de Student y ANOVA sobre la base de datos resultante de los módulos I y II de la herramienta, agrupados por ROI e hipocampo, se muestran en las Figuras 24-29.

ROI 1 HIPOCAMPO DERECHO							
	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	577.180±176.453	538.560±133.027	563.182±117.659	0.3048	0.6974	0.4150	0.5292
Skewness	-0.587±0.642	-0.371±0.539	-0.155±0.499	0.1311	0.0025	0.0866	0.0074
Kurtosis	0.527±1.330	0.392±0.832	0.050±0.731	0.6113	0.0674	0.0727	0.1259
Energy	0.007±0.001	0.007±0.001	0.007±0.001	0.9558	0.1327	0.1256	0.1766
Contrast	84.912±21.402	85.111±18.806	85.109±26.938	0.9673	0.9731	0.9998	0.9991
Entropy	7.252±0.127	7.246±0.104	7.205±0.153	0.8245	0.1645	0.1950	0.2585
Homogeneity	0.196±0.022	0.189±0.025	0.192±0.027	0.2121	0.4737	0.6468	0.4843
Correlation	0.139±0.174	0.145±0.148	0.092±0.160	0.8681	0.2477	0.1551	0.3275
SumAverage	0.003±0.000	0.003±0.000	0.003±0.000	0.0631	0.0103	0.4138	0.0229
Variance_GLCM	0.012±0.002	0.012±0.002	0.011±0.003	0.9153	0.2135	0.1448	0.2762
Dissimilarity	7.393±1.022	7.528±0.921	7.489±1.237	0.5648	0.7241	0.8832	0.8632
AutoCorrelation	189.582±40.983	173.469±33.847	164.175±29.457	0.0774	0.0040	0.2246	0.0112
SRE	0.995±0.005	0.994±0.006	0.993±0.007	0.6237	0.1547	0.3401	0.3222
LRE	1.021±0.022	1.022±0.023	1.028±0.029	0.7556	0.2166	0.3401	0.4012
GLN	0.044±0.005	0.044±0.005	0.047±0.007	0.9693	0.0247	0.0185	0.0202
RLN	0.987±0.013	0.985±0.015	0.981±0.019	0.8132	0.1520	0.3441	0.3208
RP	0.993±0.007	0.993±0.008	0.991±0.009	0.6980	0.1892	0.3439	0.3704
LGRE	0.059±0.007	0.059±0.003	0.063±0.014	0.6563	0.2492	0.1355	0.2088
HGRE	223.734±39.259	219.733±32.693	207.213±39.734	0.6446	0.0847	0.1546	0.1606
SRLGE	0.059±0.007	0.059±0.003	0.062±0.014	0.6243	0.2625	0.1383	0.2175
SRHGE	222.559±39.331	218.574±32.998	205.709±40.129	0.6475	0.0805	0.1476	0.1522
LRLGE	0.060±0.007	0.059±0.004	0.063±0.015	0.7858	0.2060	0.1307	0.1835
LRHGE	228.773±39.577	224.369±32.272	213.228±38.762	0.6116	0.1015	0.1957	0.1991
GLV	0.079±0.028	0.077±0.025	0.078±0.026	0.7044	0.8840	0.8135	0.9292
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.9316	0.2079	0.2209	0.3521

Valores Significativos

FIGURA 4. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 1 (2D) EN EL HIPOCAMPO DERECHO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA ± DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE UN PROCESO RADIOMICS BASADO EN EL ANÁLISIS DE TEXTURAS SOBRE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

ROI 2 HIPOCAMPO DERECHO							
	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	528.576±138.090	404.787±97.746	395.161±128.477	5.0447e-05	8.3822e-05	0.7254	1.0289e-05
Skewness	-0.616±0.475	-0.219±0.510	-0.456±0.500	0.0012	0.1738	0.0541	0.0045
Kurtosis	0.169±0.812	0.516±0.524	0.692±0.879	0.0375	0.0119	0.3108	0.0153
Energy	0.002±0.000	0.002±0.000	0.003±0.000	0.2270	0.0048	0.2589	0.0477
Contrast	265.860±63.590	294.599±67.547	290.080±54.991	0.0712	0.0929	0.7598	0.1210
Entropy	8.810±0.082	8.778±0.112	8.750±0.083	0.1789	0.0037	0.2450	0.0322
Homogeneity	0.151±0.013	0.147±0.017	0.142±0.014	0.2776	0.0078	0.1795	0.0432
Correlation	0.412±0.130	0.281±0.119	0.207±0.143	3.8460e-05	2.9765e-08	0.0228	1.2567e-08
SumAverage	0.007±0.001	0.006±0.001	0.006±0.001	9.8471e-04	2.9797e-05	0.3732	7.8721e-05
Variance_GLCM	0.054±0.009	0.049±0.010	0.044±0.009	0.0340	4.3320e-05	0.0416	2.1679e-04
Dissimilarity	12.601±1.515	13.349±1.647	13.461±1.372	0.0521	0.0153	0.7578	0.0397
AutoCorrelation	898.719±142.321	760.971±147.633	715.954±145.048	1.7344e-04	1.2484e-06	0.2025	1.8151e-06
SRE	0.991±0.003	0.991±0.005	0.990±0.005	0.9335	0.3071	0.4250	0.5709
LRE	1.036±0.015	1.036±0.021	1.039±0.018	0.9091	0.3655	0.5040	0.6620
GLN	0.022±0.002	0.023±0.003	0.025±0.003	0.0425	2.7870e-05	0.0409	2.3988e-04
RLN	0.977±0.009	0.977±0.013	0.974±0.012	0.9493	0.3056	0.4141	0.5632
RP	0.988±0.005	0.988±0.006	0.987±0.006	0.9314	0.3420	0.4637	0.6223
LGRE	0.024±0.001	0.024±0.003	0.025±0.003	0.1386	0.1036	0.6897	0.2542
HGRE	1020.625±141.288	916.830±159.775	868.812±148.295	0.0053	4.1291e-05	0.1969	1.8395e-04
SRLGE	0.023±0.001	0.024±0.003	0.024±0.003	0.1239	0.0979	0.7542	0.2454
SRHGE	1011.522±142.726	909.030±158.917	860.101±146.702	0.0060	4.2510e-05	0.1852	1.8889e-04
LRLGE	0.024±0.001	0.025±0.003	0.025±0.004	0.2431	0.1509	0.5120	0.3052
LRHGE	1057.556±135.439	948.189±164.490	903.656±155.739	0.0034	3.7542e-05	0.2489	1.7113e-04
GLV	0.120±0.014	0.110±0.017	0.116±0.012	0.0182	0.2527	0.1291	0.0363
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.0199	4.1138e-06	0.0092	1.0408e-05

Valores significativos

FIGURA 5. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 2 (2D) EN EL HIPOCAMPO DERECHO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA ± DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

ROI 3 HIPOCAMPO DERECHO							
	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	506.161±115.176	416.173±82.273	421.890±112.437	3.5419e-04	0.0028	0.8089	5.1700e-04
Skewness	-0.372±0.190	-0.357±0.276	-0.270±0.272	0.7899	0.0720	0.1867	0.1832
Kurtosis	-0.401±0.501	0.114±0.510	0.082±0.575	6.2704e-05	3.7067e-04	0.8049	7.7408e-05
Energy	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.1701	0.9928	0.1365	0.2943
Contrast	257.228±51.734	294.530±42.217	287.387±57.322	0.0015	0.0239	0.5547	0.0064
Entropy	9.888±0.113	9.920±0.066	9.893±0.097	0.1624	0.8574	0.1817	0.3270
Homogeneity	0.171±0.012	0.165±0.012	0.163±0.016	0.0560	0.0323	0.6174	0.0605
Correlation	0.615±0.080	0.544±0.089	0.536±0.095	2.0204e-04	4.1614e-04	0.6821	1.5216e-04
SumAverage	0.008±0.000	0.008±0.000	0.008±0.000	0.0446	0.0073	0.1299	0.0092
Variance_GLCM	0.077±0.005	0.075±0.005	0.073±0.008	0.0778	0.0069	0.1205	0.0106
Dissimilarity	12.006±1.240	12.881±1.026	12.866±1.437	0.0020	0.0092	0.9614	0.0047
AutoCorrelation	1209.638±75.789	1157.443±68.947	1122.732±125.610	0.0036	8.1385e-04	0.1564	8.0449e-04
SRE	0.980±0.004	0.981±0.004	0.981±0.006	0.4443	0.6273	0.8494	0.7698
LRE	1.082±0.018	1.078±0.018	1.079±0.024	0.3670	0.5829	0.8240	0.7070
GLN	0.018±0.001	0.018±0.001	0.018±0.001	0.8691	0.0795	0.0804	0.0737
RLN	0.950±0.011	0.952±0.011	0.951±0.014	0.4558	0.6275	0.8611	0.7775
RP	0.974±0.005	0.975±0.006	0.975±0.007	0.3921	0.5850	0.8441	0.7245
LGRE	0.025±0.002	0.024±0.002	0.024±0.001	0.5468	0.8897	0.5755	0.7837
HGRE	1347.355±48.088	1317.831±66.069	1286.519±123.725	0.0362	0.0085	0.1910	0.0144
SRLGE	0.024±0.002	0.023±0.002	0.023±0.002	0.5077	0.8825	0.5586	0.7537
SRHGE	1319.524±48.486	1289.703±65.988	1260.489±122.351	0.0347	0.0099	0.2180	0.0173
LRLGE	0.029±0.003	0.029±0.004	0.029±0.004	0.6764	0.9904	0.7195	0.8970
LRHGE	1463.914±61.627	1435.585±78.516	1394.498±136.124	0.0977	0.0077	0.1265	0.0135
GLV	0.098±0.012	0.098±0.013	0.098±0.013	0.8333	0.8356	0.9970	0.9721
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.1831	0.0279	0.1481	0.0395

Valores significativos

FIGURA 6. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 3 (2D) EN EL HIPOCAMPO DERECHO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA ± DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE UN PROCESO RADIOMICS BASADO EN EL ANÁLISIS DE TEXTURAS SOBRE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Prog34

ROI 1 HIPOCAMPO IZQUIERDO

	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	606.604±114.990	606.248±110.232	586.314±153.455	0.9895	0.5334	0.5346	0.7493
Skewness	-0.472±0.592	-0.183±0.568	-0.122±0.601	0.0412	0.0169	0.6658	0.0327
Kurtosis	0.077±0.866	-0.104±0.690	0.093±0.787	0.3373	0.9364	0.2699	0.5091
Energy	0.007±0.001	0.007±0.001	0.007±0.001	0.1824	0.7719	0.3309	0.3911
Contrast	79.925±22.762	80.095±23.125	84.187±24.650	0.9754	0.4550	0.4783	0.6929
Entropy	7.245±0.135	7.207±0.139	7.233±0.160	0.2444	0.7447	0.4559	0.5258
Homogeneity	0.197±0.022	0.201±0.029	0.192±0.026	0.5165	0.3799	0.1672	0.3374
Correlation	0.197±0.187	0.175±0.212	0.145±0.171	0.6368	0.2263	0.5222	0.5184
SumAverage	0.003±0.000	0.003±0.000	0.003±0.000	0.0017	0.1638	0.1841	0.0179
Variance_GLCM	0.012±0.002	0.012±0.002	0.012±0.003	0.6199	0.8673	0.7818	0.8965
Dissimilarity	7.226±1.052	7.218±1.151	7.440±1.156	0.9763	0.4195	0.4226	0.6426
AutoCorrelation	190.030±31.373	167.367±30.022	177.047±39.694	0.0029	0.1336	0.2539	0.0228
SRE	0.993±0.006	0.991±0.008	0.995±0.006	0.2818	0.2052	0.0311	0.0762
LRE	1.028±0.024	1.036±0.031	1.020±0.025	0.2236	0.2052	0.0225	0.0551
GLN	0.043±0.004	0.045±0.005	0.045±0.007	0.1858	0.2793	0.9863	0.4208
RLN	0.982±0.016	0.977±0.020	0.987±0.016	0.2954	0.2018	0.0324	0.0796
RP	0.991±0.008	0.988±0.010	0.993±0.008	0.2513	0.2019	0.0255	0.0632
LGRE	0.059±0.004	0.062±0.008	0.059±0.004	0.0593	0.5630	0.1328	0.0819
HGRE	226.277±33.005	214.609±35.632	220.012±43.472	0.1598	0.4995	0.5714	0.4335
SRLGE	0.059±0.004	0.061±0.007	0.059±0.004	0.0796	0.5767	0.1826	0.1338
SRHGE	224.966±33.249	212.910±36.117	219.105±43.814	0.1508	0.5305	0.5208	0.4173
LRLGE	0.059±0.004	0.065±0.014	0.060±0.005	0.0350	0.5220	0.0685	0.0272
LRHGE	231.519±32.812	221.429±34.773	223.642±42.647	0.2161	0.3895	0.8126	0.4895
GLV	0.076±0.022	0.070±0.024	0.085±0.029	0.2678	0.1456	0.0199	0.0437
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.7214	0.0518	0.0141	0.0359

Valores significativos

FIGURA 7. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 1 (2D) EN EL HIPOCAMPO IZQUIERDO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA ± DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

Prog35

ROI 2 HIPOCAMPO IZQUIERDO

	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	516.450±140.373	403.621±69.299	406.948±89.668	6.3465e-05	2.3113e-04	0.8626	7.3803e-06
Skewness	-0.528±0.455	-0.227±0.417	-0.285±0.491	0.0052	0.0346	0.6004	0.0158
Kurtosis	-0.027±0.664	0.346±0.591	0.416±0.713	0.0155	0.0090	0.6558	0.0123
Energy	0.002±0.000	0.002±0.000	0.002±0.000	0.1228	0.4283	0.4821	0.3186
Contrast	275.670±61.030	304.782±55.486	288.521±66.201	0.0405	0.4014	0.2693	0.1409
Entropy	8.818±0.076	8.786±0.078	8.794±0.084	0.1037	0.2545	0.6662	0.2589
Homogeneity	0.146±0.014	0.144±0.012	0.144±0.017	0.4134	0.4387	0.9340	0.6601
Correlation	0.399±0.130	0.283±0.123	0.286±0.140	3.0299e-04	8.8548e-04	0.9283	3.0123e-04
SumAverage	0.007±0.000	0.007±0.000	0.007±0.000	0.0305	0.0026	0.4417	0.0094
Variance_GLCM	0.055±0.008	0.051±0.008	0.049±0.009	0.0440	0.0028	0.2341	0.0075
Dissimilarity	12.987±1.509	13.708±1.332	13.358±1.711	0.0377	0.3391	0.3435	0.1468
AutoCorrelation	887.701±114.096	805.122±124.722	784.244±115.687	0.0052	3.4767e-04	0.4703	9.2200e-04
SRE	0.990±0.004	0.989±0.005	0.991±0.004	0.4076	0.5258	0.1541	0.3436
LRE	1.040±0.018	1.044±0.019	1.037±0.018	0.3267	0.5258	0.1150	0.2671
GLN	0.022±0.002	0.022±0.002	0.023±0.003	0.1136	0.0226	0.3710	0.0594
RLN	0.974±0.011	0.972±0.012	0.976±0.011	0.4197	0.5240	0.1593	0.3535
RP	0.987±0.006	0.986±0.006	0.988±0.006	0.3621	0.5241	0.1306	0.2993
LGRE	0.025±0.004	0.025±0.004	0.024±0.001	0.7815	0.1223	0.2908	0.3985
HGRE	1018.789±105.739	957.490±125.024	927.292±129.732	0.0302	0.0019	0.3249	0.0069
SRLGE	0.025±0.003	0.024±0.004	0.024±0.001	0.7576	0.1657	0.3812	0.4848
SRHGE	1008.816±105.690	947.634±124.725	917.320±129.635	0.0302	0.0019	0.3223	0.0068
LRLGE	0.026±0.006	0.026±0.008	0.024±0.001	0.9746	0.0825	0.1564	0.2920
LRHGE	1058.582±108.423	997.035±129.073	967.178±132.566	0.0343	0.0024	0.3431	0.0088
GLV	0.120±0.015	0.112±0.013	0.113±0.010	0.0108	0.0280	0.5186	0.0139
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.2246	0.0093	0.1257	0.0250

Valores significativos

FIGURA 28. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 2 (2D) EN EL HIPOCAMPO IZQUIERDO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA ± DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

ROI 3 HIPOCAMPO IZQUIERDO							
	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	496.457±126.994	418.976±75.432	404.910±84.064	0.0028	6.9039e-04	0.4638	2.8938e-04
Skewness	-0.267±0.212	-0.257±0.225	-0.259±0.273	0.8492	0.8893	0.9757	0.9827
Kurtosis	-0.518±0.451	-0.069±0.433	0.024±0.474	6.8184e-05	6.3887e-06	0.3952	3.3811e-06
Energy	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.9604	0.8335	0.8354	0.9721
Contrast	273.058±43.092	296.373±46.491	293.471±58.428	0.0330	0.1008	0.8188	0.1074
Entropy	9.921±0.104	9.921±0.059	9.915±0.068	0.9856	0.7541	0.6828	0.9263
Homogeneity	0.165±0.012	0.164±0.013	0.160±0.014	0.8886	0.1518	0.2034	0.2781
Correlation	0.593±0.069	0.537±0.087	0.538±0.099	0.0037	0.0090	0.9502	0.0093
SumAverage	0.008±0.000	0.008±0.000	0.008±0.000	0.0046	0.0612	0.4141	0.0239
Variance_GLCM	0.078±0.004	0.075±0.005	0.074±0.006	0.0054	0.0064	0.8047	0.0094
Dissimilarity	12.518±1.068	12.994±1.179	13.082±1.453	0.0812	0.0687	0.7819	0.1301
AutoCorrelation	1221.485±63.908	1155.717±92.836	1169.789±97.680	9.6071e-04	0.0108	0.5388	0.0047
SRE	0.981±0.004	0.980±0.005	0.982±0.004	0.3052	0.8193	0.2210	0.4019
LRE	1.079±0.017	1.081±0.019	1.076±0.017	0.5294	0.4299	0.1737	0.3756
GLN	0.017±0.001	0.018±0.001	0.018±0.001	0.0039	0.0044	0.6451	0.0058
RLN	0.952±0.010	0.949±0.011	0.952±0.010	0.2894	0.8703	0.2306	0.4041
RP	0.975±0.005	0.974±0.006	0.976±0.005	0.4241	0.5833	0.1942	0.4025
LGRE	0.024±0.002	0.025±0.001	0.024±0.002	0.6477	0.2588	0.0808	0.2251
HGRE	1357.750±41.687	1312.084±67.618	1320.519±74.663	0.0011	0.0122	0.6219	0.0070
SRLGE	0.024±0.002	0.024±0.001	0.023±0.002	0.8404	0.0752	0.0622	0.0896
SRHGE	1329.501±42.803	1283.217±62.381	1293.926±73.581	5.6329e-04	0.0159	0.5135	0.0052
LRLGE	0.028±0.003	0.029±0.002	0.029±0.003	0.0960	0.0260	0.4180	0.0543
LRHGE	1479.297±53.571	1432.514±98.004	1430.547±87.130	0.0157	0.0063	0.9296	0.0216
GLV	0.099±0.012	0.100±0.013	0.104±0.013	0.9379	0.1088	0.1326	0.1958
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.0260	3.4284e-04	0.2686	0.0026

FIGURA 8. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 3 (2D) EN EL HIPOCAMPO IZQUIERDO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA ± DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

Una vez obtenidos los p-valores de las diferentes pruebas estadísticas, se pasa a estudiar cuales de ellos son estadísticamente significativos. La herramienta ofrecerá una tabla para cada una de las seis regiones de interés (Figuras 30-35) y en ellas se indicará qué parámetros han resultado significativos una vez que se ha aplicado la corrección de Bonferroni (Bon) y cuáles una vez aplicada la de Benjamini & Hochberg (BH).

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	--	--	--	--
Skewness	--	--	--	--
Kurtosis	--	--	--	--
Energy	--	--	--	--
Contrast	--	--	--	--
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	--	--	--	--
Correlation	--	--	--	--
SumAverage	--	--	--	--
Variance_GLCM	--	--	--	--
Dissimilarity	--	--	--	--
AutoCorrelation	--	--	--	--
SRE	--	--	--	--
LRE	--	--	--	--
GLN	--	--	--	--
RLN	--	--	--	--
RP	--	--	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	--	--	--	--
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	--	--	--	--
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	--	--	--	--
GLV	--	--	--	--
RLV	--	--	--	--

FIGURA 30. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERONI (Bon) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 1 (2D), HIPOCAMPO DERECHO.

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	Bon,BH	Bon,BH	--	Bon,BH
Skewness	BH	--	--	BH
Kurtosis	--	BH	--	BH
Energy	--	BH	--	--
Contrast	--	--	--	--
Entropy	--	BH	--	--
Homogeneity	--	BH	--	--
Correlation	Bon,BH	Bon,BH	--	Bon,BH
SumAverage	BH	Bon,BH	--	Bon,BH
Variance_GLCM	--	Bon,BH	--	Bon,BH
Dissimilarity	--	BH	--	--
AutoCorrelation	Bon,BH	Bon,BH	--	Bon,BH
SRE	--	--	--	--
LRE	--	--	--	--
GLN	--	Bon,BH	--	Bon,BH
RLN	--	--	--	--
RP	--	--	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	BH	Bon,BH	--	Bon,BH
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	BH	Bon,BH	--	Bon,BH
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	BH	Bon,BH	--	Bon,BH
GLV	BH	--	--	--
RLV	BH	Bon,BH	--	Bon,BH

FIGURA 31. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERONI (Bon) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 2 (2D), HIPOCAMPO DERECHO.

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	BH	BH	--	BH
Skewness	--	--	--	--
Kurtosis	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
Energy	--	--	--	--
Contrast	BH	--	--	BH
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	--	--	--	--
Correlation	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
SumAverage	--	BH	--	BH
Variance_GLCM	--	BH	--	BH
Dissimilarity	BH	BH	--	BH
AutoCorrelation	BH	BH	--	BH
SRE	--	--	--	--
LRE	--	--	--	--
GLN	--	--	--	--
RLN	--	--	--	--
RP	--	--	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	--	BH	--	BH
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	--	BH	--	BH
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	--	BH	--	BH
GLV	--	--	--	--
RLV	--	--	--	--

FIGURA 32. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI (BON) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 3 (2D), HIPOCAMPO DERECHO.

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	--	--	--	--
Skewness	--	--	--	--
Kurtosis	--	--	--	--
Energy	--	--	--	--
Contrast	--	--	--	--
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	--	--	--	--
Correlation	--	--	--	--
SumAverage	BH	--	--	--
Variance_GLCM	--	--	--	--
Dissimilarity	--	--	--	--
AutoCorrelation	BH	--	--	--
SRE	--	--	--	--
LRE	--	--	--	--
GLN	--	--	--	--
RLN	--	--	--	--
RP	--	--	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	--	--	--	--
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	--	--	--	--
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	--	--	--	--
GLV	--	--	--	--
RLV	--	--	--	--

FIGURA 33. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI (BON) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 1 (2D), HIPOCAMPO IZQUIERDO.

Prog5_5

ROI 2 HIPOCAMPO IZQUIERDO

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	Bon,BH	Bon,BH	--	Bon,BH
Skewness	BH	--	--	BH
Kurtosis	--	BH	--	BH
Energy	--	--	--	--
Contrast	--	--	--	--
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	--	--	--	--
Correlation	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
SumAverage	--	BH	--	BH
Variance_GLCM	--	BH	--	BH
Dissimilarity	--	--	--	--
AutoCorrelation	BH	BH	--	BH
SRE	--	--	--	--
LRE	--	--	--	--
GLN	--	--	--	--
RLN	--	--	--	--
RP	--	--	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	--	BH	--	BH
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	--	BH	--	BH
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	--	BH	--	BH
GLV	--	--	--	BH
RLV	--	BH	--	--

FIGURA 34. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI Y DE BENJAMINI (BON) Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 2 (2D), HIPOCAMPO IZQUIERDO.

Prog5_6

ROI 3 HIPOCAMPO IZQUIERDO

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	BH	BH	--	Bon,BH
Skewness	--	--	--	--
Kurtosis	Bon,BH	Bon,BH	--	Bon,BH
Energy	--	--	--	--
Contrast	--	--	--	--
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	--	--	--	--
Correlation	BH	BH	--	BH
SumAverage	BH	--	--	--
Variance_GLCM	BH	BH	--	BH
Dissimilarity	--	--	--	--
AutoCorrelation	BH	BH	--	BH
SRE	--	--	--	--
LRE	--	--	--	--
GLN	BH	BH	--	BH
RLN	--	--	--	--
RP	--	--	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	BH	BH	--	BH
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	BH	BH	--	BH
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	BH	BH	--	--
GLV	--	--	--	--
RLV	--	BH	--	BH

FIGURA 35. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI (BON) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 3 (2D), HIPOCAMPO IZQUIERDO.

Antes de analizar los resultados obtenidos para las regiones de interés 2D hay que recordar que, en el caso de que el p-valor proveniente de un test ANOVA resulte estadísticamente significativo, esto no implica que existan diferencias significativas entre las tres poblaciones estudiadas (AD, CN y EMCI). Lo que esto implica realmente es que al menos dos de ellas difieren estadísticamente, pero no es posible discernir cuáles simplemente con esta prueba. Una vez que se tiene esto en cuenta, vamos a pasar a estudiar los resultados de realizar las pruebas T de *Student* y los test ANOVA para cada una de las 25 características en cada una de las seis regiones de interés.

El primer punto a destacar en vista de los resultados es la existencia de un desequilibrio evidente en cuanto al número de p-valores significativos en las diferentes regiones de interés. Contrasta el elevado número, tanto en hipocampo derecho como izquierdo, en los dos tipos de regiones de interés de mayor radio, ROI 2 y ROI 3, en contraposición con los datos obtenidos para las dos regiones de 3 píxeles de radio (ROI 1_D_2D y ROI 1_I_2D). Este contraste se puede observar gráficamente en la Figura 36.

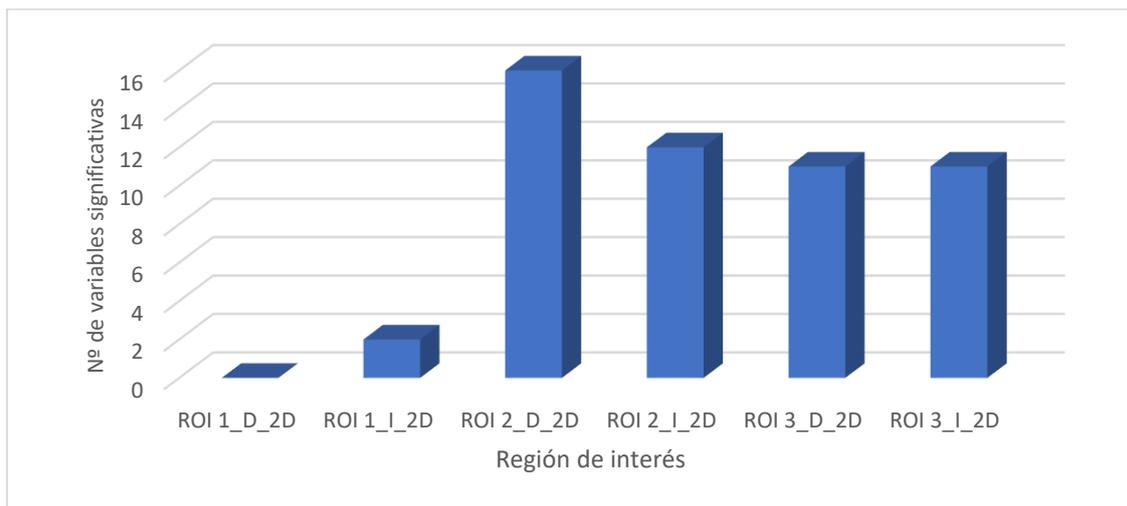


FIGURA 36. EVIDENTE DESEQUILIBRIO RESPECTO AL NÚMERO DE PARÁMETROS RESULTADOS SIGNIFICATIVOS SEGÚN EL TAMAÑO DE LA ROI CIRCULAR (2D).

De las 25 características extraídas del análisis de texturas en cada una de las regiones de interés circulares, en la ROI 1 situada sobre el hipocampo derecho (ROI 1_D_2D), ninguna ha resultado relevante estadísticamente a la hora de diferenciar entre poblaciones. En cuanto a la ROI 1_I, tan solo dos p-valores resultaron estadísticamente significativos al hacer la corrección de Benjamini y Hochberg. Sin embargo, a pesar de que las variables SumAverage y AutoCorrelation han resultado significativas al realizar pruebas T de *Student* para las poblaciones control (CN) y Alzheimer (AD), estos resultados no se han visto respaldados por el análisis de la varianza o ANOVA. Este hecho no descarta que sean parámetros estadísticamente significativos, pues las pruebas T de *Student*, al comparar solo dos poblaciones, presentan una mayor potencia a la hora de buscar diferencias entre ellas que los test ANOVA. Los diagramas de cajas y bigotes para ambas variables en la ROI 1 se muestran en las Figuras 37-38.

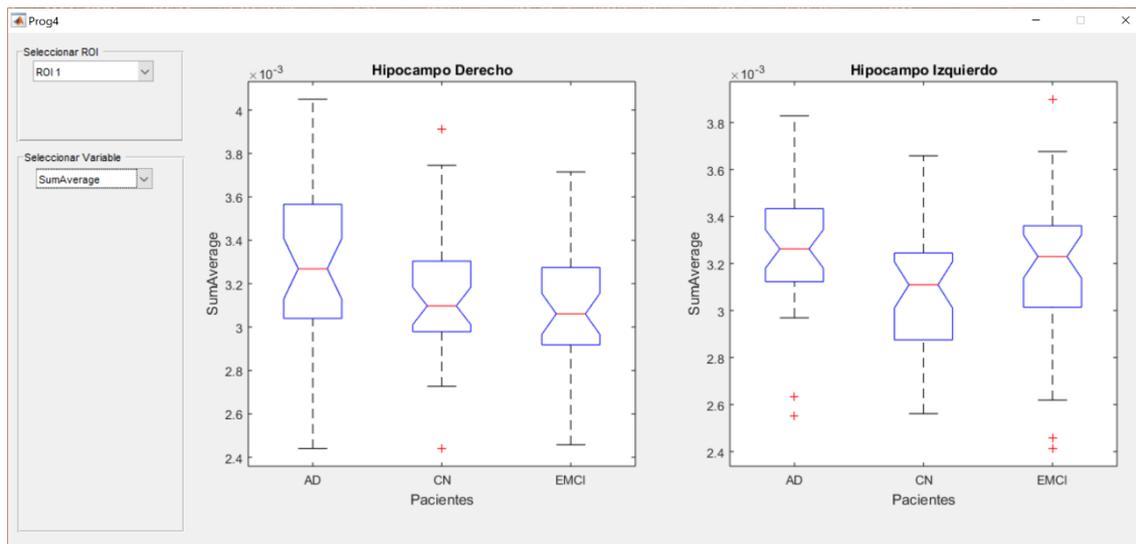


FIGURA 37. DIAGRAMAS DE CAJA Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO SUMAVERAGE, EXTRAÍDO MEDIANTE ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 1 (2D).

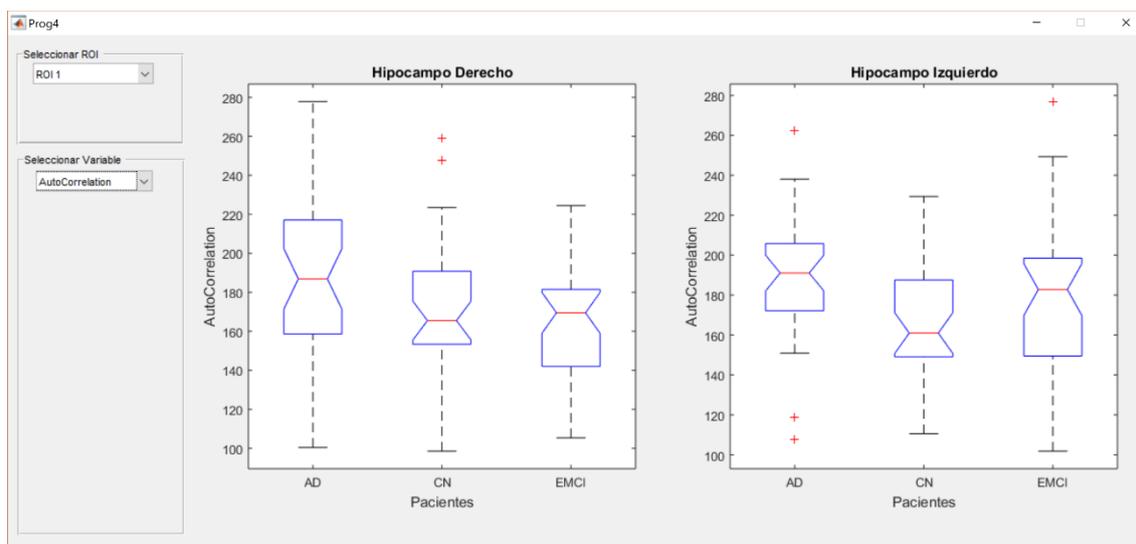


FIGURA 38. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETROS AUTOCORRELATION, OBTENIDO MEDIANTE ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 1 (2D).

Por otra parte, el número de características significativas extraídas de las ROI 2 y ROI 3 ha resultado ser mucho más elevado, tanto para el hipocampo izquierdo como para el derecho. Obteniendo un total de 17 en la ROI 2_D_2D, 12 en la ROI 2_I_2D, 11 en la ROI 3_D_2D y 10 en la ROI 3_I_2D. Siendo por lo tanto las dos regiones de interés circulares de 5 píxeles de radio las que mayor número de variables estadísticamente significativas han aportado.

En cuanto a la existencia de diferencias entre los resultados obtenidos para las regiones de interés situadas en el hipocampo derecho y las situadas en el izquierdo, estos difieren según el tamaño de la ROI. Entre las regiones de 5 píxeles de radio, la ROI 2_D_2D ha aportado un mayor número de parámetros significativos a la hora de diferenciar tanto entre pacientes de Alzheimer y sujetos Control (ADvsCN) como entre pacientes de Alzheimer y de Deterioro Cognitivo Leve Temprano (ADvsEMCI) que la ROI 2_I_2D. Por otra parte, entre las regiones

circulares de 8 píxeles de radio, ha sido la ROI situada sobre el hipocampo izquierdo, ROI 3_I_2D, la que ha dado como resultado un mayor número de parámetros significativos para diferenciar entre pacientes de Alzheimer y sujetos control (ADvsCN), mientras que, a la hora de distinguir entre pacientes de AD y EMCI, la ROI 3_D_2D y la ROI 3_I_2D han ofrecido el mismo número de variables significativas.

Cabe destacar que, a pesar de haberse encontrado una amplia variedad de parámetros que permiten realizar una distinción estadísticamente significativa entre las poblaciones de AD y CN y entre las poblaciones de AD y EMCI, no se ha obtenido ningún parámetro significativo, para ninguna de las seis regiones de interés circulares, que permita una diferenciación entre las poblaciones de sujetos control y pacientes de Deterioro Cognitivo Leve Temprano (CNvsEMCI). En la Figura 39 se muestra, agrupados por la prueba estadística de la que provienen, el número de p-valores que han resultado significativos para cada ROI.

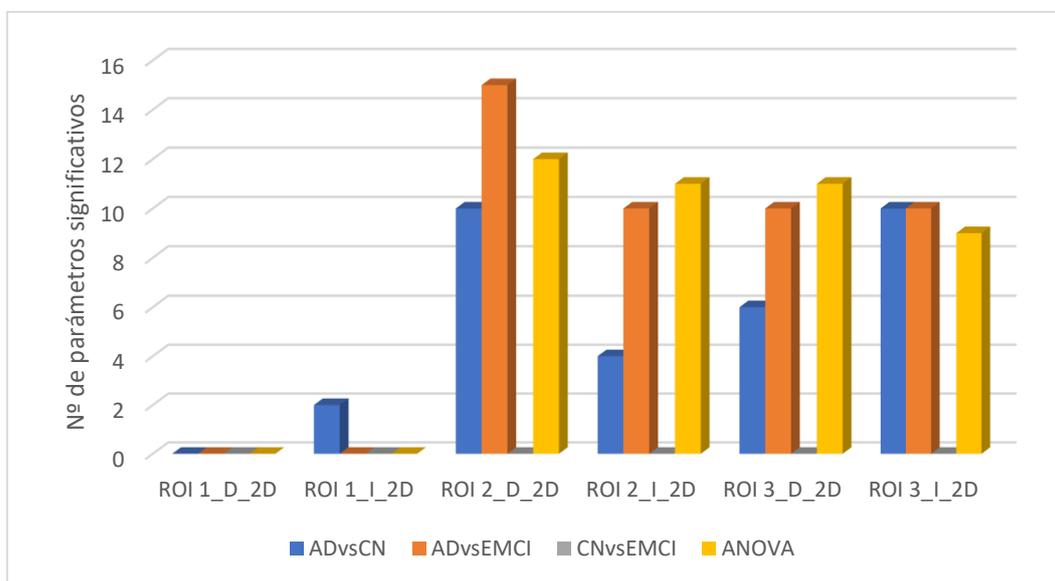


FIGURA 39. NÚMERO DE P-VALORES EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS 2D QUE HAN RESULTADO SIGNIFICATIVOS PARA CADA ROI, AGRUPADOS SEGÚN LA PRUEBA ESTADÍSTICA DE LA QUE PROVIENEN

En la Tabla 1 se recogen los parámetros extraídos del análisis de texturas 2D que han resultado significativos, agrupados por pruebas estadística, tamaño de ROI de la que han sido extraídos e hipocampo sobre el que estaba situado la región de interés.

	Hipocampo	Parámetros significativos			
		T de Student			ANOVA
		AD vs CN	AD vs EMCI	CN vs EMCI	
ROI 1	Derecho	-	-	-	-
	Izquierdo	<i>SumAverage, AutoCorrelation</i>	-	-	-
ROI 2	Derecho	<i>Variance_global, Skewness, Correlation, SumAverage, AutoCorrelation, HGRE, SRHGE, LRHGE, GLV, RLV</i>	<i>Variance_global, Kurtosis, Energy, Entropy, Homogeneity, Correlation, SumAverage, Variance_GLCM, Dissimilarity, AutoCorrelation, GLN, HGRE, SRHGE, LRHGE, RLV</i>	-	<i>Variance_global, Skewness, Kurtosis, Correlation, SumAverage, Variance_GLCM, AutoCorrelation, GLN, HGRE, SRHGE, LRHGE, RLV</i>
	Izquierdo	<i>Variance_global, Skewness, Correlation, AutoCorrelation</i>	<i>Variance_global, Kurtosis, Correlation, SumAverage, Variance_GLCM, AutoCorrelation, HGRE, SRHGE, LRHGE, RLV</i>	-	<i>Variance_global, Skewness, Kurtosis, Correlation, SumAverage, Variance_GLCM, AutoCorrelation, HGRE, SRHGE, LRHGE, GLV</i>
ROI 3	Derecho	<i>Variance_global, Kurtosis, Contrast, Correlation, Dissimilarity, AutoCorrelation</i>	<i>Variance_global, Kurtosis, Correlation, SumAverage, Variance_GLCM, Dissimilarity, AutoCorrelation, HGRE, SRHGE, LRHGE</i>	-	<i>Variance_global, Kurtosis, Contrast, Correlation, SumAverage, Variance_GLCM, Dissimilarity, AutoCorrelation, HGRE, SRHGE, LRHGE</i>
	Izquierdo	<i>Variance_global, Kurtosis, Correlation, SumAverage, Variance_GLCM, AutoCorrelation, GLN, HGRE, SRHGE, LRHGE</i>	<i>Variance_global, Kurtosis, Correlation, Variance_GLCM, AutoCorrelation, GLN, HGRE, SRHGE, LRHGE, RLV</i>	-	<i>Variance_global, Kurtosis, Correlation, Variance_GLCM, AutoCorrelation, GLN, HGRE, SRHGE, RLV</i>

TABLA 1. LOS PARÁMETROS OBTENIDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS 2D QUE HAN RESULTADO SIGNIFICATIVOS, AGRUPADOS POR PRUEBAS ESTADÍSTICA, TAMAÑO DE ROI DE LA QUE HAN SIDO EXTRAÍDOS E HIPOCAMPO SOBRE EL QUE ESTABA SITUADO LA REGIÓN DE INTERÉS.

De todas las variables que han resultado ser estadísticamente significativas, se pueden destacar *Variance_global*, *Correlation* y *AutoCorrelation*, pues estos tres parámetros han dado resultados estadísticamente relevantes para las cuatro regiones de interés de mayor tamaño: ROI 2_D_2D, ROI 2_I_2D, ROI 3_D_2D y ROI 3_I_2D, permitiendo distinguir entre pacientes de Alzheimer y sujetos control y pacientes de Alzheimer y de deterioro cognitivo leve temprano. En las Figuras 40-45, se muestran los diagramas de cajas y bigotes para estos parámetros.

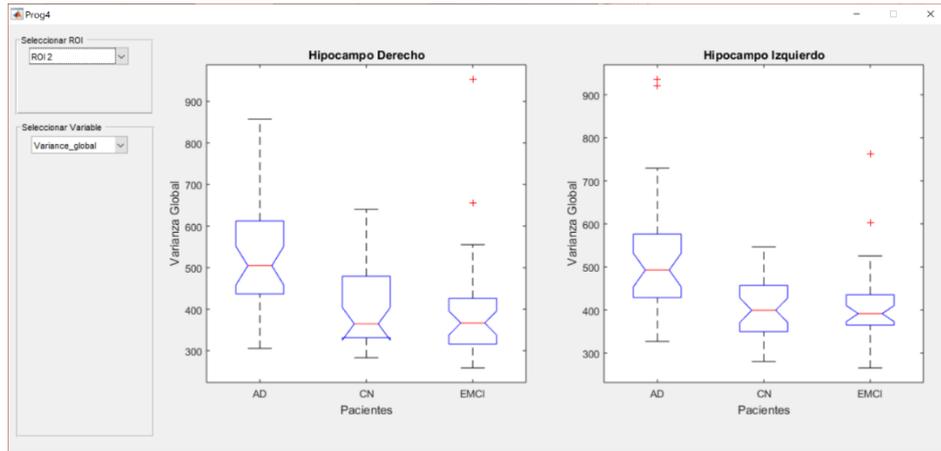


FIGURA 40. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO VARIANCE_GLOBAL EN LA ROI 2 (2D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

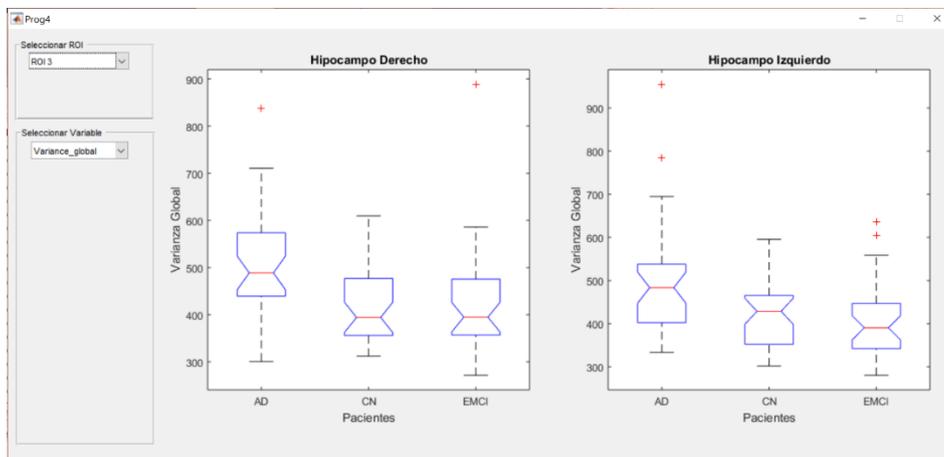


FIGURA 41. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO VARIANCE_GLOBAL EN LA ROI 3 (2D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

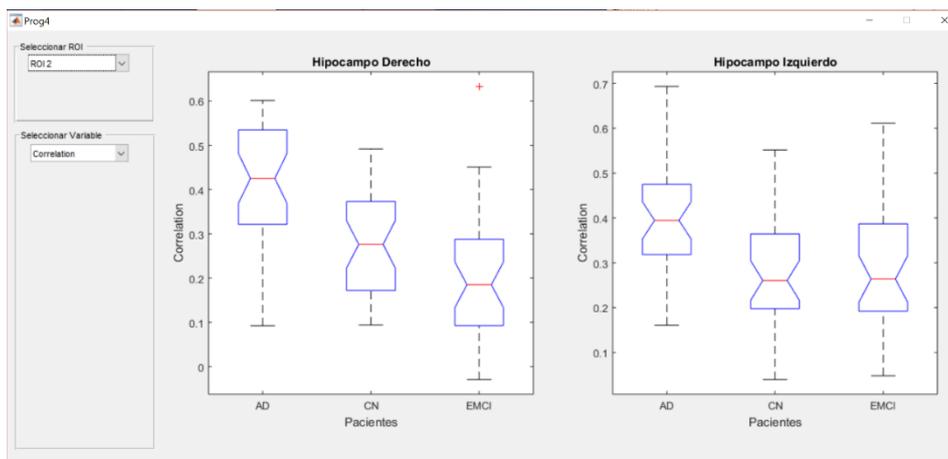


FIGURA 42. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO CORRELATION EN LA ROI 2 (2D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

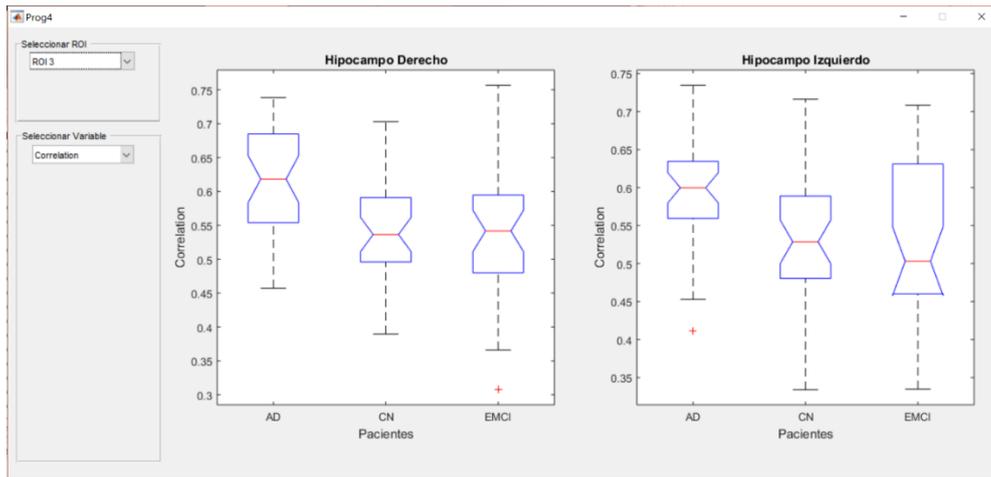


FIGURA 43. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO CORRELATION EN LA ROI 3 (2D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

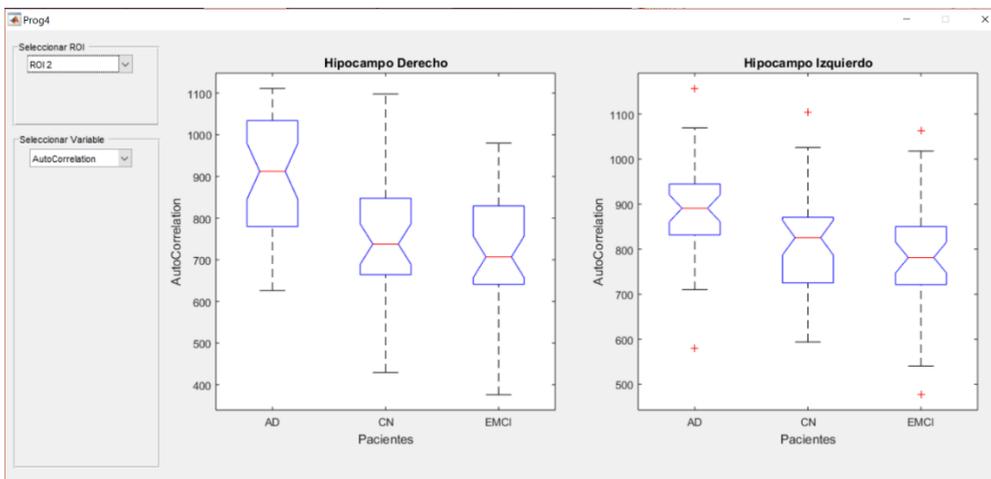


FIGURA 44. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO AUTOCORRELATION EN LA ROI 2 (2D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

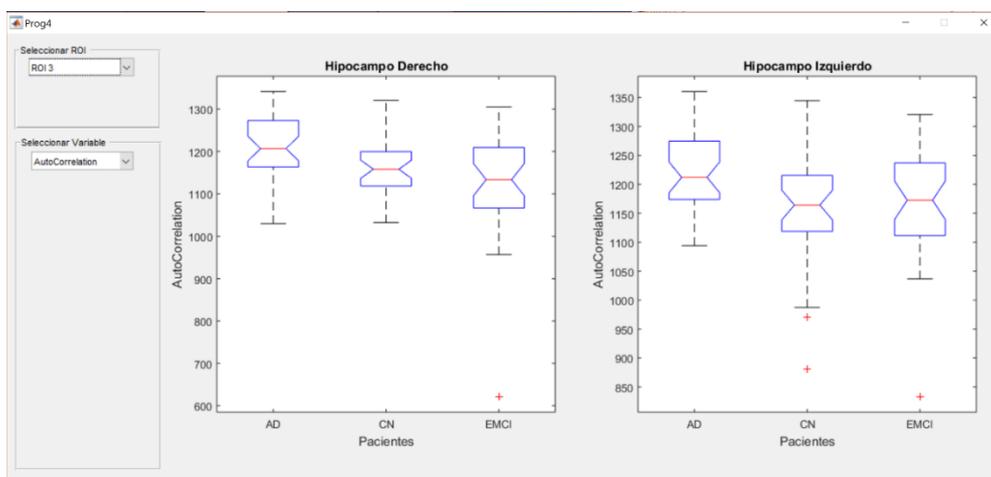


FIGURA 45. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO AUTOCORRELATION EN LA ROI 3 (2D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

5.2.2. Análisis de texturas 3D

En este punto se van a analizar los resultados obtenidos al realizar el análisis de texturas sobre las 6 ROI esféricas, tres en cada hipocampo, para cada uno de los 105 sujetos. Estas regiones de interés esféricas presentan los mismos radios que las regiones circulares empleadas para el análisis de texturas bidimensional, es decir, se tienen dos ROI de 3 píxeles de radio (ROI_1_D_3D y ROI_1_I_3D), dos de 5 (ROI_2_D_3D, y ROI_2_I_3D) y dos de 8 píxeles (ROI_3_D_3D y ROI_3_I_3D). El proceso seguido es el mismo que en el apartado anterior, primero se estudiarán los resultados obtenidos aplicando las pruebas T de *Student* y ANOVA sobre la base de datos resultante de los módulos I y II de la herramienta y posteriormente se visualizarán los diagramas de cajas y bigotes de los parámetros que resulten de interés.

En las Figuras 46-51 se muestran, agrupados por ROI e hipocampo, los p-valores obtenidos al aplicar las pruebas T de *Student* y ANOVA sobre la base de datos construida a partir de los análisis de texturas 3D llevados en los dos primeros módulos de la herramienta.

ROI 1 HIPOCAMPO DERECHO							
	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	387.144±76.984	361.428±61.532	367.144±59.321	0.1273	0.2276	0.6936	0.2401
Skewness	-0.469±0.533	-0.286±0.432	-0.216±0.458	0.1186	0.0363	0.5107	0.0758
Kurtosis	0.536±1.097	0.562±0.639	0.421±0.589	0.9043	0.5880	0.3423	0.7418
Energy	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.6164	0.4502	0.6710	0.7024
Contrast	360.248±85.491	373.377±87.926	354.628±77.979	0.4811	0.7451	0.3486	0.5861
Entropy	10.070±0.157	10.049±0.167	10.041±0.222	0.5938	0.5344	0.8661	0.7978
Homogeneity	0.132±0.009	0.131±0.011	0.132±0.015	0.8263	0.9226	0.9404	0.9831
Correlation	0.157±0.100	0.111±0.084	0.128±0.111	0.0435	0.2620	0.4749	0.1570
SumAverage	0.007±0.001	0.007±0.001	0.007±0.001	0.3111	0.2326	0.8952	0.4620
Variance_GLCM	0.053±0.010	0.052±0.012	0.050±0.011	0.6603	0.2675	0.5576	0.5694
Dissimilarity	15.157±1.361	15.336±1.803	15.064±1.853	0.6405	0.8117	0.5357	0.7909
AutoCorrelation	822.134±141.255	779.401±161.934	776.598±148.410	0.2435	0.1930	0.9400	0.3705
SRE	0.992±0.002	0.992±0.002	0.991±0.003	0.7995	0.7120	0.5466	0.8207
LRE	1.033±0.009	1.033±0.009	1.035±0.013	0.8008	0.5761	0.4426	0.7008
GLN	0.022±0.002	0.023±0.003	0.023±0.004	0.6548	0.3122	0.5325	0.5609
RLN	0.978±0.006	0.978±0.006	0.978±0.007	0.8004	0.7273	0.5595	0.8326
RP	0.989±0.003	0.989±0.003	0.989±0.004	0.8009	0.6450	0.4934	0.7657
LGRE	0.028±0.004	0.028±0.002	0.027±0.003	0.6310	0.2171	0.2832	0.3682
HGRE	992.275±140.322	959.306±181.722	947.281±170.489	0.3986	0.2322	0.7761	0.5006
SRLGE	0.028±0.004	0.028±0.002	0.027±0.003	0.6074	0.1915	0.2555	0.3310
SRHGE	983.942±140.341	951.729±180.984	940.029±170.137	0.4083	0.2429	0.7813	0.5154
LRLGE	0.029±0.003	0.029±0.002	0.029±0.003	0.7576	0.3778	0.4514	0.5921
LRHGE	1025.693±140.655	989.686±184.857	976.706±171.657	0.3623	0.1960	0.7617	0.4474
GLV	0.116±0.012	0.109±0.014	0.109±0.019	0.0304	0.0482	0.8232	0.0756
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.6663	0.9426	0.6965	0.8840

Valores Significativos

FIGURA 46. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 1 (3D) EN EL HIPOCAMPO DERECHO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE *STUDENT* Y ANOVA.

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE UN PROCESO RADIOMICS BASADO EN EL ANÁLISIS DE TEXTURAS SOBRE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

ROI 2 HIPOCAMPO DERECHO

	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	367.929±115.185	292.277±66.306	306.720±84.473	0.0013	0.0135	0.4290	0.0016
Skewness	-0.717±0.330	-0.582±0.377	-0.527±0.475	0.1149	0.0562	0.5948	0.1269
Kurtosis	0.595±0.900	1.017±0.532	0.847±0.790	0.0197	0.2174	0.2948	0.0683
Energy	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.0251	0.4031	0.7578	0.3898
Contrast	400.875±66.827	461.852±57.400	460.624±82.788	1.1452e-04	0.0014	0.9427	3.1671e-04
Entropy	11.294±0.091	11.337±0.088	11.336±0.198	0.0464	0.2544	0.9784	0.3161
Homogeneity	0.146±0.013	0.136±0.009	0.135±0.014	5.7417e-04	0.0020	0.8258	6.3965e-04
Correlation	0.353±0.120	0.235±0.076	0.239±0.106	6.1345e-06	8.2207e-05	0.8442	2.1372e-06
SumAverage	0.008±0.000	0.008±0.000	0.008±0.000	0.0152	0.0732	0.9986	0.0838
Variance_GLCM	0.076±0.005	0.073±0.006	0.074±0.010	0.1268	0.3259	0.8763	0.4261
Dissimilarity	15.407±1.511	16.736±1.162	16.727±1.820	1.0335e-04	0.0015	0.9814	2.8768e-04
AutoCorrelation	1157.301±90.646	1081.194±81.038	1084.707±114.933	4.2895e-04	0.0046	0.8830	0.0015
SRE	0.984±0.002	0.986±0.002	0.986±0.002	0.0062	0.0033	0.6319	0.0029
LRE	1.065±0.010	1.060±0.008	1.058±0.010	0.0106	0.0048	0.5863	0.0056
GLN	0.017±0.001	0.017±0.001	0.017±0.002	0.2286	0.3017	0.6877	0.4984
RLN	0.959±0.006	0.963±0.005	0.963±0.005	0.0059	0.0033	0.6390	0.0028
RP	0.979±0.003	0.981±0.002	0.981±0.003	0.0084	0.0038	0.5935	0.0040
LGRE	0.025±0.001	0.025±0.001	0.025±0.001	0.2496	0.1943	0.7468	0.3267
HGRE	1342.667±54.047	1303.833±82.834	1311.817±126.595	0.0232	0.1893	0.7558	0.1858
SRLGE	0.024±0.001	0.024±0.001	0.024±0.001	0.1262	0.1035	0.7877	0.1571
SRHGE	1321.020±54.360	1284.498±81.713	1292.751±124.734	0.0311	0.2233	0.7443	0.2217
LRLGE	0.029±0.002	0.029±0.001	0.029±0.001	0.2723	0.2492	0.9713	0.3981
LRHGE	1432.818±56.548	1384.789±89.748	1391.501±135.177	0.0093	0.0999	0.8074	0.0953
GLV	0.084±0.008	0.083±0.007	0.084±0.010	0.3938	0.8119	0.5957	0.7214
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.1527	0.1779	0.9369	0.2750

Valores significativos

FIGURA 47. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 2 (3D) EN EL HIPOCAMPO DERECHO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

ROI 3 HIPOCAMPO DERECHO

	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	409.651±87.245	344.198±55.769	348.062±84.075	3.8041e-04	0.0037	0.8205	6.1444e-04
Skewness	-0.433±0.228	-0.408±0.198	-0.301±0.205	0.6337	0.0135	0.0292	0.0241
Kurtosis	-0.355±0.598	0.239±0.485	0.125±0.581	2.2030e-05	0.0011	0.3770	4.0543e-05
Energy	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.0259	0.0856	0.8101	0.0779
Contrast	255.764±49.975	313.346±45.375	304.917±60.110	3.5784e-06	4.0590e-04	0.5101	1.4761e-05
Entropy	11.398±0.106	11.468±0.085	11.452±0.130	0.0035	0.0625	0.5415	0.0221
Homogeneity	0.162±0.011	0.173±0.011	0.172±0.013	0.0013	0.0015	0.7923	0.0012
Correlation	0.613±0.080	0.518±0.074	0.528±0.090	2.5617e-06	8.9353e-05	0.8064	3.4517e-06
SumAverage	0.008±0.000	0.008±0.000	0.008±0.000	0.0020	0.0196	0.6074	0.0190
Variance_GLCM	0.081±0.002	0.079±0.002	0.079±0.006	0.0052	0.0738	0.6365	0.1009
Dissimilarity	11.858±1.193	13.178±1.123	13.059±1.461	1.0202e-05	3.4852e-04	0.7019	2.8428e-05
AutoCorrelation	1259.356±59.170	1200.808±48.813	1197.433±86.937	2.5783e-05	8.7014e-04	0.8419	1.6892e-04
SRE	0.975±0.002	0.976±0.002	0.976±0.002	0.0409	0.0186	0.6879	0.0344
LRE	1.110±0.011	1.105±0.010	1.104±0.011	0.0496	0.0220	0.6790	0.0446
GLN	0.016±0.000	0.017±0.000	0.017±0.001	0.0022	0.0220	0.5778	0.0210
RLN	0.935±0.006	0.938±0.005	0.938±0.006	0.0403	0.0182	0.6870	0.0337
RP	0.966±0.003	0.967±0.003	0.968±0.003	0.0447	0.0200	0.6815	0.0390
LGRE	0.024±0.001	0.024±0.001	0.024±0.001	0.0875	0.9519	0.0710	0.1340
HGRE	1387.427±15.174	1376.177±26.844	1368.664±78.557	0.0344	0.1698	0.5941	0.2730
SRLGE	0.023±0.001	0.022±0.001	0.023±0.001	0.0902	0.8988	0.1343	0.1956
SRHGE	1348.152±15.224	1338.375±26.459	1331.417±77.455	0.0623	0.2140	0.6167	0.3466
LRLGE	0.031±0.002	0.031±0.002	0.031±0.002	0.3919	0.3455	0.8846	0.5690
LRHGE	1561.447±25.284	1542.430±36.951	1532.823±86.219	0.0144	0.0637	0.5466	0.0995
GLV	0.063±0.006	0.062±0.008	0.063±0.011	0.5886	0.9309	0.6296	0.8477
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.6851	0.2765	0.4680	0.5012

Valores significativos

FIGURA 48. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 3 (3D) EN EL HIPOCAMPO DERECHO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE UN PROCESO RADIOMICS BASADO EN EL ANÁLISIS DE TEXTURAS SOBRE IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

Prog34

ROI 1 HIPOCAMPO IZQUIERDO

	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	421.270±92.243	393.224±60.594	392.906±65.833	0.1374	0.1433	0.9832	0.1904
Skewness	-0.486±0.459	-0.223±0.486	-0.185±0.382	0.0227	0.0040	0.7203	0.0105
Kurtosis	0.261±0.668	0.328±0.690	0.079±0.387	0.6804	0.1666	0.0662	0.2002
Energy	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.7876	0.8503	0.9979	0.9705
Contrast	377.978±85.275	386.762±75.466	398.990±89.553	0.6496	0.3183	0.5388	0.5745
Entropy	10.138±0.174	10.124±0.133	10.132±0.216	0.6949	0.8954	0.8456	0.9424
Homogeneity	0.128±0.012	0.127±0.012	0.128±0.016	0.8374	0.9446	0.9176	0.9832
Correlation	0.186±0.114	0.127±0.106	0.142±0.114	0.0304	0.1111	0.5886	0.0791
SumAverage	0.007±0.001	0.007±0.001	0.007±0.001	0.1533	0.2366	0.9898	0.3327
Variance_GLCM	0.057±0.013	0.054±0.010	0.057±0.012	0.2840	0.8609	0.2645	0.5365
Dissimilarity	15.475±1.785	15.720±1.632	15.674±2.057	0.5501	0.3891	0.7305	0.6569
AutoCorrelation	883.327±170.988	817.563±135.995	826.815±178.344	0.0794	0.1805	0.8079	0.1928
SRE	0.993±0.003	0.993±0.002	0.992±0.003	0.4302	0.3558	0.8434	0.5899
LRE	1.028±0.011	1.030±0.010	1.031±0.011	0.4161	0.3140	0.7933	0.5445
GLN	0.022±0.003	0.022±0.003	0.022±0.003	0.3415	0.8972	0.4688	0.6406
RLN	0.982±0.007	0.980±0.006	0.980±0.007	0.4294	0.3594	0.8522	0.5928
RP	0.991±0.004	0.990±0.003	0.990±0.004	0.4191	0.3297	0.8174	0.5610
LGRE	0.028±0.002	0.028±0.002	0.028±0.003	0.9247	0.9673	0.8958	0.9907
HGRE	1056.979±190.460	1008.730±153.623	1031.719±196.442	0.2475	0.5867	0.5873	0.5394
SRLGE	0.027±0.002	0.027±0.002	0.027±0.003	0.9257	0.9569	0.8881	0.9894
SRHGE	1049.974±190.849	1001.449±152.824	1024.495±195.557	0.2444	0.5830	0.5846	0.5341
LRLGE	0.029±0.003	0.029±0.003	0.029±0.003	0.9206	0.9940	0.9262	0.9939
LRHGE	1085.087±189.088	1038.037±157.096	1060.945±200.458	0.2615	0.6059	0.5964	0.5630
GLV	0.116±0.015	0.114±0.015	0.108±0.018	0.6168	0.0688	0.1695	0.1431
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.2604	0.7670	0.1651	0.3354

Valores significativos

FIGURA 49. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 1 (3D) EN EL HIPOCAMPO IZQUIERDO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

Prog35

ROI 2 HIPOCAMPO IZQUIERDO

	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	357.090±76.294	296.073±59.465	303.629±57.820	3.9038e-04	0.0015	0.5917	2.2189e-04
Skewness	-0.619±0.302	-0.584±0.390	-0.348±0.391	0.6788	0.0018	0.0136	0.0042
Kurtosis	0.293±0.620	0.876±0.596	0.482±0.515	1.5513e-04	0.1703	0.0043	2.0674e-04
Energy	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.8219	0.8248	0.8941	0.9661
Contrast	414.416±50.393	449.839±64.009	452.424±80.784	0.0123	0.0211	0.8824	0.0309
Entropy	11.344±0.063	11.341±0.083	11.359±0.211	0.8702	0.6966	0.6502	0.8472
Homogeneity	0.143±0.008	0.138±0.011	0.136±0.013	0.0315	0.0119	0.5807	0.0317
Correlation	0.356±0.086	0.261±0.095	0.275±0.091	4.6990e-05	3.0779e-04	0.5449	4.6364e-05
SumAverage	0.008±0.000	0.008±0.000	0.008±0.001	0.0038	0.0551	0.6554	0.0685
Variance_GLCM	0.078±0.005	0.074±0.007	0.076±0.010	0.0050	0.1966	0.4467	0.0832
Dissimilarity	15.714±1.039	16.494±1.336	16.539±1.799	0.0082	0.0218	0.9049	0.0282
AutoCorrelation	1177.484±65.893	1105.616±73.613	1103.354±136.502	5.5404e-05	0.0051	0.9315	0.0021
SRE	0.985±0.002	0.985±0.003	0.986±0.002	0.1006	0.0021	0.3149	0.0206
LRE	1.064±0.008	1.060±0.012	1.058±0.009	0.1315	0.0024	0.2964	0.0267
GLN	0.017±0.000	0.017±0.001	0.017±0.002	0.0044	0.2388	0.9768	0.2904
RLN	0.960±0.005	0.962±0.007	0.964±0.005	0.0969	0.0021	0.3191	0.0200
RP	0.979±0.003	0.981±0.004	0.981±0.003	0.1138	0.0022	0.3082	0.0233
LGRE	0.025±0.001	0.025±0.001	0.025±0.001	0.7700	0.1455	0.0964	0.1792
HGRE	1367.504±50.517	1318.722±79.438	1326.456±153.011	0.0031	0.1364	0.7915	0.1121
SRLGE	0.024±0.001	0.024±0.001	0.024±0.001	0.9614	0.0789	0.1047	0.1364
SRHGE	1345.535±49.511	1298.558±77.331	1306.892±151.605	0.0035	0.1563	0.7729	0.1277
LRLGE	0.028±0.002	0.028±0.001	0.028±0.001	0.4167	0.3734	0.9860	0.5829
LRHGE	1459.184±57.192	1403.089±92.049	1407.824±159.698	0.0031	0.0777	0.6797	0.0701
GLV	0.087±0.007	0.084±0.006	0.085±0.008	0.0590	0.3829	0.3975	0.2075
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.1616	0.1306	0.5045	0.2418

Valores significativos

FIGURA 50. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 2 (3D) EN EL HIPOCAMPO IZQUIERDO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

Prog36

ROI 3 HIPOCAMPO IZQUIERDO

	AD (mean±SD)	Control (mean±SD)	EMCI (mean±SD)	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	p-value ANOVA
Variance_global	383.267±72.032	327.615±56.576	327.048±64.012	6.1024e-04	9.6295e-04	0.9688	3.0567e-04
Skewness	-0.351±0.188	-0.333±0.203	-0.270±0.236	0.7013	0.1189	0.2387	0.2465
Kurtosis	-0.411±0.478	0.197±0.501	0.164±0.588	2.1147e-06	2.9183e-05	0.8021	2.2399e-06
Energy	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.6224	0.7907	0.5308	0.7852
Contrast	276.407±41.045	330.654±54.719	317.041±62.784	1.3531e-05	0.0021	0.3370	1.3893e-04
Entropy	11.464±0.075	11.492±0.083	11.473±0.134	0.1456	0.7421	0.4734	0.4996
Homogeneity	0.176±0.009	0.171±0.011	0.171±0.014	0.0450	0.0879	0.9445	0.1233
Correlation	0.580±0.069	0.495±0.089	0.509±0.093	3.5266e-05	5.6450e-04	0.5369	9.9876e-05
SumAverage	0.008±0.000	0.008±0.000	0.008±0.000	0.0112	0.1019	0.8190	0.1201
Variance_GLCM	0.080±0.002	0.080±0.002	0.079±0.007	0.6309	0.2659	0.3457	0.3635
Dissimilarity	12.416±0.976	13.540±1.290	13.299±1.532	1.0835e-04	0.0054	0.4781	9.9350e-04
AutoCorrelation	1246.275±58.799	1196.372±55.140	1196.467±94.922	4.8974e-04	0.0103	0.9959	0.0049
SRE	0.976±0.002	0.976±0.002	0.976±0.003	0.5605	0.2355	0.5284	0.4814
LRE	1.105±0.010	1.104±0.010	1.102±0.012	0.6615	0.3054	0.5483	0.5769
GLN	0.016±0.000	0.017±0.000	0.017±0.001	0.0029	0.0227	0.3365	0.0266
RLN	0.938±0.005	0.938±0.006	0.939±0.006	0.5495	0.2266	0.5232	0.4679
RP	0.967±0.003	0.968±0.003	0.968±0.003	0.6158	0.2721	0.5378	0.5330
LGRE	0.024±0.001	0.024±0.001	0.024±0.001	0.1388	0.6260	0.2558	0.3011
HGRE	1383.402±21.270	1382.913±17.659	1363.432±96.297	0.9170	0.2351	0.2432	0.2620
SRLGE	0.023±0.001	0.023±0.001	0.023±0.001	0.1005	0.6318	0.1723	0.2065
SRHGE	1345.627±21.221	1344.666±17.827	1325.929±94.613	0.8380	0.2336	0.2536	0.2684
LRLGE	0.031±0.001	0.031±0.001	0.031±0.001	0.1674	0.9588	0.1379	0.2592
LRHGE	1550.364±29.970	1551.477±30.412	1529.311±106.933	0.8779	0.2660	0.2423	0.2951
GLV	0.059±0.010	0.062±0.011	0.061±0.009	0.3120	0.4603	0.7346	0.5612
RLV	0.000±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000	0.1302	0.0697	0.7015	0.1491

Valores significativos

FIGURA 51. PARA CADA UNO DE LOS 25 PARÁMETROS EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS DE LA ROI 3 (3D) EN EL HIPOCAMPO IZQUIERDO, SE MUESTRAN LOS VALORES DE MEDIA DESVIACIÓN TÍPICA POR POBLACIÓN Y LOS P-VALORES RESULTANTES DE LAS PRUEBAS T DE STUDENT Y ANOVA.

El siguiente paso será estudiar cuáles de estos p-valores resultan estadísticamente significativos al aplicar la corrección de Bonferroni (Bon) y cuáles al aplicar la de Benjamini y Hochberg (BH). Los resultados se muestran en las Figuras 52-57.

Prog5_1

ROI 1 HIPOCAMPO DERECHO

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	--	--	--	--
Skewness	--	--	--	--
Kurtosis	--	--	--	--
Energy	--	--	--	--
Contrast	--	--	--	--
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	--	--	--	--
Correlation	--	--	--	--
SumAverage	--	--	--	--
Variance_GLCM	--	--	--	--
Dissimilarity	--	--	--	--
AutoCorrelation	--	--	--	--
SRE	--	--	--	--
LRE	--	--	--	--
GLN	--	--	--	--
RLN	--	--	--	--
RP	--	--	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	--	--	--	--
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	--	--	--	--
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	--	--	--	--
GLV	--	--	--	--
RLV	--	--	--	--

FIGURA 52. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI (BON) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 1 (3D), HIPOCAMPO DERECHO.

Prog5_2

ROI 2 HIPOCAMPO DERECHO

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	BH	BH	--	BH
Skewness	--	--	--	--
Kurtosis	BH	--	--	--
Energy	BH	--	--	--
Contrast	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	BH	BH	--	BH
Correlation	Bon,BH	Bon,BH	--	Bon,BH
SumAverage	BH	--	--	--
Variance_GLCM	--	--	--	--
Dissimilarity	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
AutoCorrelation	BH	BH	--	BH
SRE	BH	BH	--	BH
LRE	BH	BH	--	BH
GLN	--	--	--	--
RLN	BH	BH	--	BH
RP	BH	BH	--	BH
LGRE	--	--	--	--
HGRE	BH	--	--	--
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	BH	--	--	--
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	BH	--	--	--
GLV	--	--	--	--
RLV	--	--	--	--

FIGURA 53. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI (BON) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 3 (3D), HIPOCAMPO DERECHO.

Prog5_3

ROI 3 HIPOCAMPO DERECHO

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	BH	BH	--	BH
Skewness	--	BH	--	--
Kurtosis	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
Energy	BH	--	--	--
Contrast	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
Entropy	BH	--	--	--
Homogeneity	BH	BH	--	BH
Correlation	Bon,BH	Bon,BH	--	Bon,BH
SumAverage	BH	BH	--	--
Variance_GLCM	BH	--	--	--
Dissimilarity	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
AutoCorrelation	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
SRE	--	BH	--	--
LRE	--	BH	--	--
GLN	BH	BH	--	--
RLN	--	BH	--	--
RP	--	BH	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	--	--	--	--
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	--	--	--	--
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	BH	--	--	--
GLV	--	--	--	--
RLV	--	--	--	--

FIGURA 54. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI (BON) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 3 (3D), HIPOCAMPO DERECHO.

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	--	--	--	--
Skewness	--	--	--	--
Kurtosis	--	--	--	--
Energy	--	--	--	--
Contrast	--	--	--	--
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	--	--	--	--
Correlation	--	--	--	--
SumAverage	--	--	--	--
Variance_GLCM	--	--	--	--
Dissimilarity	--	--	--	--
AutoCorrelation	--	--	--	--
SRE	--	--	--	--
LRE	--	--	--	--
GLN	--	--	--	--
RLN	--	--	--	--
RP	--	--	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	--	--	--	--
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	--	--	--	--
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	--	--	--	--
GLV	--	--	--	--
RLV	--	--	--	--

FIGURA 55. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI (BON) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 1 (3D), HIPOCAMPO IZQUIERDO.

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	BH	BH	--	Bon,BH
Skewness	--	BH	--	BH
Kurtosis	Bon,BH	--	--	Bon,BH
Energy	--	--	--	--
Contrast	BH	BH	--	--
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	--	BH	--	--
Correlation	Bon,BH	Bon,BH	--	Bon,BH
SumAverage	BH	--	--	--
Variance_GLCM	BH	--	--	--
Dissimilarity	BH	BH	--	--
AutoCorrelation	Bon,BH	BH	--	BH
SRE	--	BH	--	--
LRE	--	BH	--	--
GLN	BH	--	--	--
RLN	--	BH	--	--
RP	--	BH	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	BH	--	--	--
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	BH	--	--	--
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	BH	--	--	--
GLV	--	--	--	--
RLV	--	--	--	--

FIGURA 56. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI (BON) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 2 (3D), HIPOCAMPO IZQUIERDO.

ROI 3 HIPOCAMPO IZQUIERDO

	p-value ADvsCN	p-value ADvsEMCI	p-value CNvsEMCI	ANOVA
Variance_global	BH	BH	--	Bon,BH
Skewness	--	--	--	--
Kurtosis	Bon,BH	Bon,BH	--	Bon,BH
Energy	--	--	--	--
Contrast	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
Entropy	--	--	--	--
Homogeneity	--	--	--	--
Correlation	Bon,BH	BH	--	Bon,BH
SumAverage	BH	--	--	--
Variance_GLCM	--	--	--	--
Dissimilarity	Bon,BH	BH	--	BH
AutoCorrelation	BH	BH	--	BH
SRE	--	--	--	--
LRE	--	--	--	--
GLN	BH	--	--	--
RLN	--	--	--	--
RP	--	--	--	--
LGRE	--	--	--	--
HGRE	--	--	--	--
SRLGE	--	--	--	--
SRHGE	--	--	--	--
LRLGE	--	--	--	--
LRHGE	--	--	--	--
GLV	--	--	--	--
RLV	--	--	--	--

FIGURA 57. RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS AL APLICAR LAS CORRECCIONES DE BONFERRONI (BON) Y DE BENJAMINI Y HOCHBERG (BH) SOBRE LOS P-VALORES DE LA ROI 3 (3D), HIPOCAMPO IZQUIERDO.

A partir de estos resultados se puede hacer una comparación del número de parámetros significativos según el tamaño de la región de interés. Igual que ocurría en el análisis de las regiones de interés circulares, existe una diferencia notable en el número de parámetros significativos entre las dos regiones esféricas de menor tamaño (ROI 1_D_3D y ROI 1_I_3D) y las cuatro de mayor radio (ROI 2_D_3D, ROI 2_I_3D, ROI 3_D_3D y ROI 3_I_3D). En la Figura 58 se puede observar que ningún parámetro ha resultado estadísticamente significativo para las regiones de interés esféricas de 3 píxeles de radio.

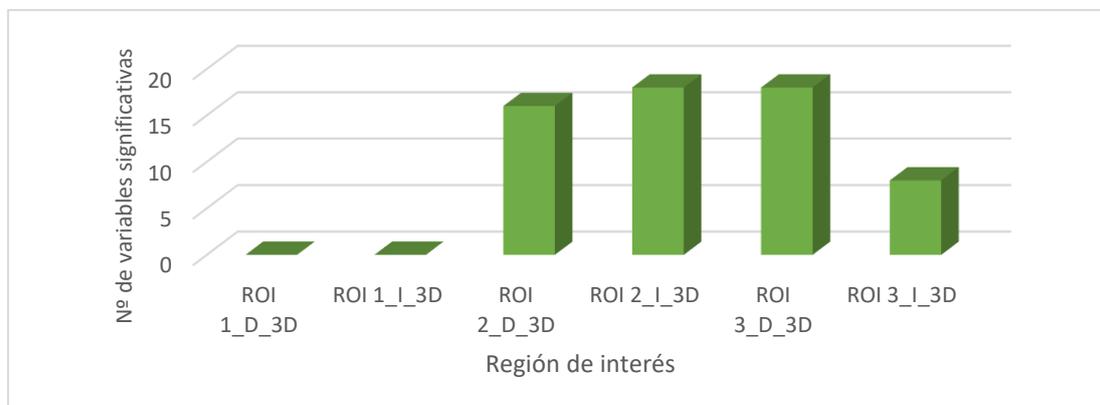


FIGURA 58. ESTA GRÁFICA MUESTRA COMO EL NÚMERO DE PARÁMETROS SIGNIFICATIVOS DEPENDE EN GRAN MEDIDA DEL TAMAÑO DE LA ROI ESFÉRICA. PARA LAS DOS ROI ESFÉRICAS DE 3 PÍXELES DE RADIO NINGÚN PARÁMETRO HA RESULTADO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO.

En la Figura 58 también se muestra cómo, para las ROI de 5 píxeles de radio, el número total de parámetros que han resultado estadísticamente relevantes es superior a los obtenidos de las ROI esféricas de 8 píxeles de radio. Sin embargo, si la comparación la hacemos entre hemisferios, los resultados no son los mismos. La ROI 2 situada sobre el hipocampo derecho ha obtenido 16 variables significativas, mientras que la ROI 3 situada en este mismo hipocampo ha obtenido 18. En cuanto al hipocampo izquierdo, el número es mucho mayor en la ROI 2, obteniendo 18 características estadísticamente relevantes frente a las 8 que ha conseguido la región esférica de mayor radio.

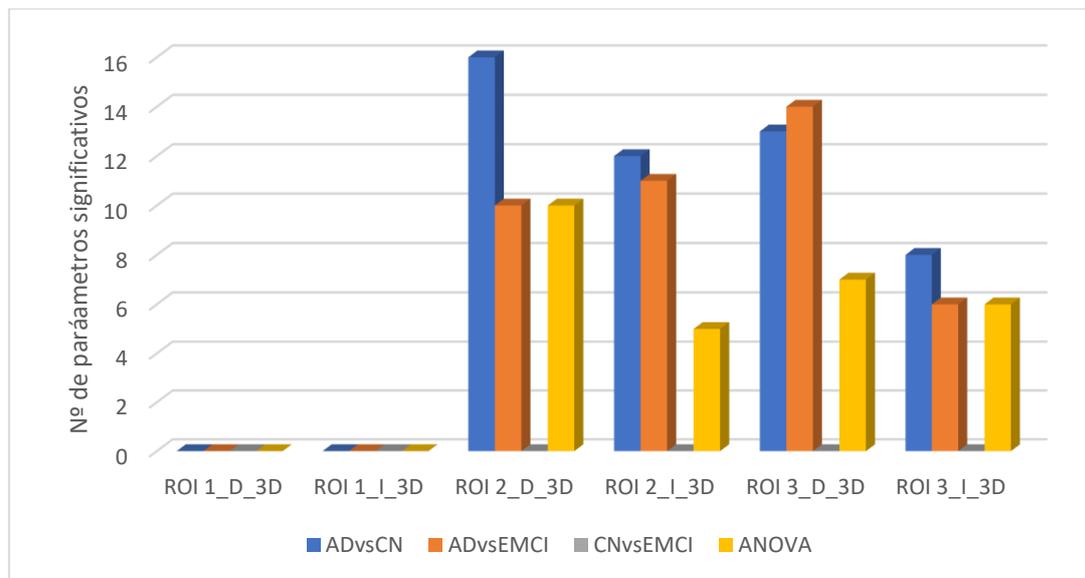


FIGURA 59. NÚMERO DE P-VALORES EXTRAÍDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS 3D QUE HAN RESULTADO SIGNIFICATIVOS PARA CADA ROI, AGRUPADOS SEGÚN LA PRUEBA ESTADÍSTICA DE LA QUE PROVIENEN.

Comparando el número de parámetros significativos que permiten diferenciar entre las distintas poblaciones, se puede ver en la Figura 59 que es la ROI 2_D_3D la que ha aportado un mayor número para distinguir entre enfermos de Alzheimer y sujetos control (ADvsCN), seguida por la ROI 3_D_3D y la ROI 2_I_3D. A la hora de diferenciar entre pacientes de Alzheimer y de Deterioro Cognitivo Leve Temprano (ADvsEMCI), es la ROI 3_D_3D la que ha obtenido un número más elevado de características estadísticamente relevantes. En cuanto a los sujetos control y los pacientes de deterioro cognitivo leve temprano (CNvsEMCI) no se han obtenido para ninguno de los tres tamaños de ROI variables significativas que permitan hacer una distinción entre estas dos poblaciones.

Los parámetros extraídos del análisis de texturas 3D que han resultado significativos se recogen en la Tabla 2, agrupados por pruebas estadísticas, tamaño de ROI de la que han sido extraídos e hipocampo sobre el que estaba situado la región de interés.

	Hipocampo	Parámetros significativos			
		T de Student			ANOVA
		AD vs CN	AD vs EMCI	CN vs EMCI	
ROI 1	Derecho	-	-	-	-
	Izquierdo	-	-	-	-
ROI 2	Derecho	<i>Variance_global, Kurtosis, Energy, Contrast, Homogeneity, Correlation, SumAverage, Dissimilarity, AutoCorrelation, SRE, LRE, RLN, RP, HGRE, SRHGE, LRHGE</i>	<i>Variance_global, Contrast, Homogeneity, Correlation, Dissimilarity, AutoCorrelation, SRE, LRE, RLN, RP</i>	-	<i>Variance_global, Contrast, Homogeneity, Correlation, Dissimilarity, AutoCorrelation, SRE, LRE, RLN, RP</i>
	Izquierdo	<i>Variance_global, Kurtosis, Contrast, Correlation, SumAverage, Variance_GLCM, AutoCorrelation, Dissimilarity, AutoCorrelation, GLN, HGRE, SRHGE, LRHGE</i>	<i>Variance_global, Skewness, Contrast, Homogeneity, Correlation, Dissimilarity, AutoCorrelation, SRE, LRE, HGRE, SRHGE, RLN, RP</i>	-	<i>Variance_global, Skewness, Kurtosis, Correlation, AutoCorrelation</i>
ROI 3	Derecho	<i>Variance_global, Kurtosis, Energy, Contrast, Entropy, Homogeneity, Correlation, SumAverage, Variance_GLCM, Dissimilarity, AutoCorrelation, GLN, LRHGE</i>	<i>Variance_global, Skewness, Kurtosis, Contrast, Homogeneity, Correlation, SumAverage, Dissimilarity, AutoCorrelation, SRE, LRE, GLN, RLN, RP</i>	-	<i>Variance_global, Kurtosis, Contrast, Homogeneity, Correlation, Dissimilarity, AutoCorrelation</i>
	Izquierdo	<i>Variance_global, Kurtosis, Contrast, Correlation, SumAverage, Dissimilarity, AutoCorrelation, GLN</i>	<i>Variance_global, Kurtosis, Contrast, Correlation, Dissimilarity, AutoCorrelation</i>	-	<i>Variance_global, Kurtosis, Contrast, Correlation, Dissimilarity, AutoCorrelation</i>

TABLA 2. LOS PARÁMETROS OBTENIDOS DEL ANÁLISIS DE TEXTURAS 3D QUE HAN RESULTADO SIGNIFICATIVOS, AGRUPADOS POR PRUEBAS ESTADÍSTICA, TAMAÑO DE ROI DE LA QUE HAN SIDO EXTRAÍDOS E HIPOCAMPO SOBRE EL QUE ESTABA SITUADO LA REGIÓN DE INTERÉS.

De entre todos los parámetros que han resultado estadísticamente relevantes, podemos destacar *Variance_global*, *Contrast*, *Correlation*, *Dissimilarity* y *AutoCorrelation*, pues han resultado ser estadísticamente significativas para las cuatro regiones de interés esféricas de mayor tamaño, a la hora de diferenciar a pacientes de Alzheimer tanto de sujetos control como de pacientes de deterioro cognitivo leve temprano. Las Figuras 60-69 muestran los diagramas de cajas y bigotes para estas cinco variables.

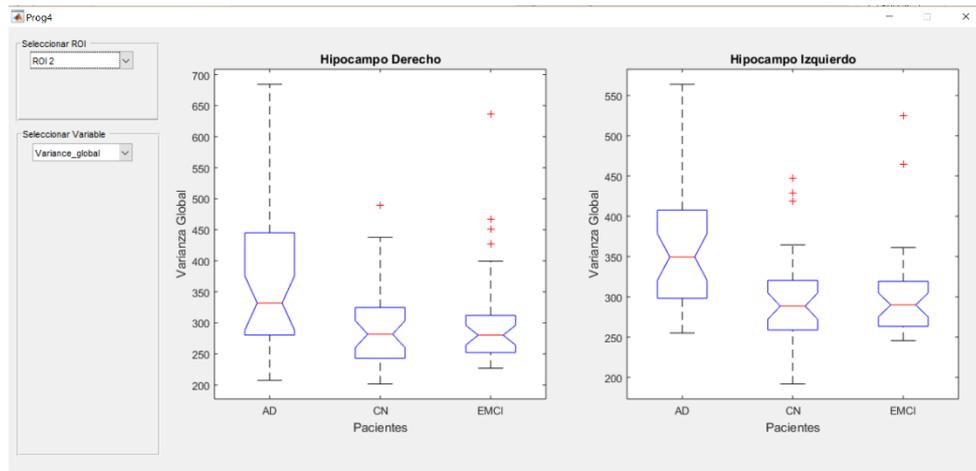


FIGURA 60. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO `VARIANCE_GLOBAL` EN LA ROI 2 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

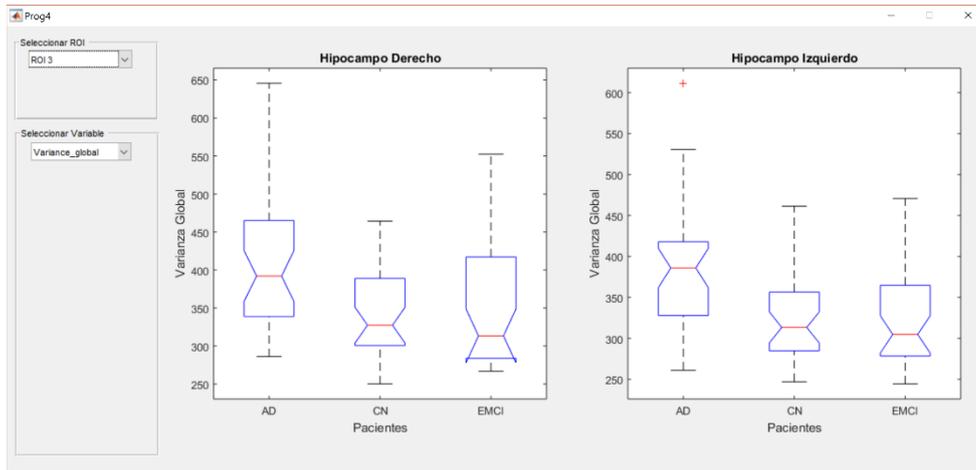


FIGURA 61. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO `VARIANCE_GLOBAL` EN LA ROI 3 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

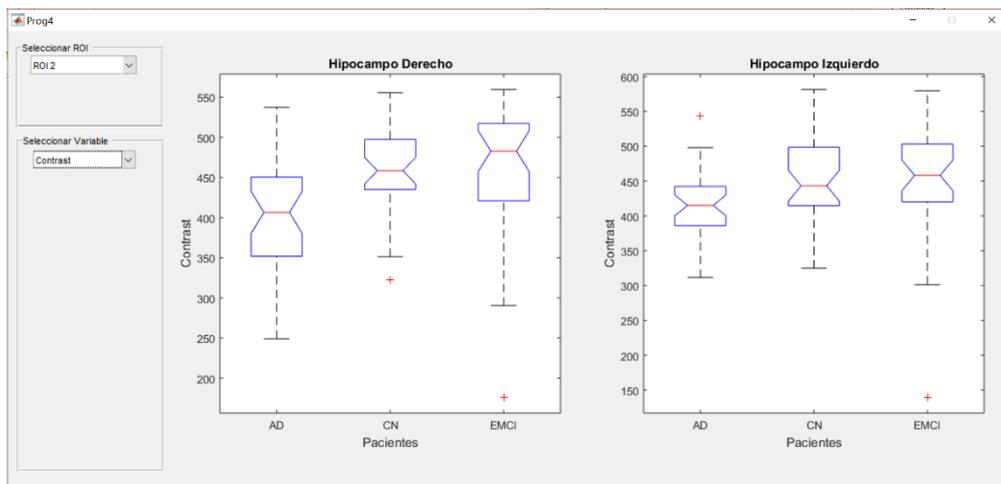


FIGURA 62. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO CONTRAST EN LA ROI 2 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

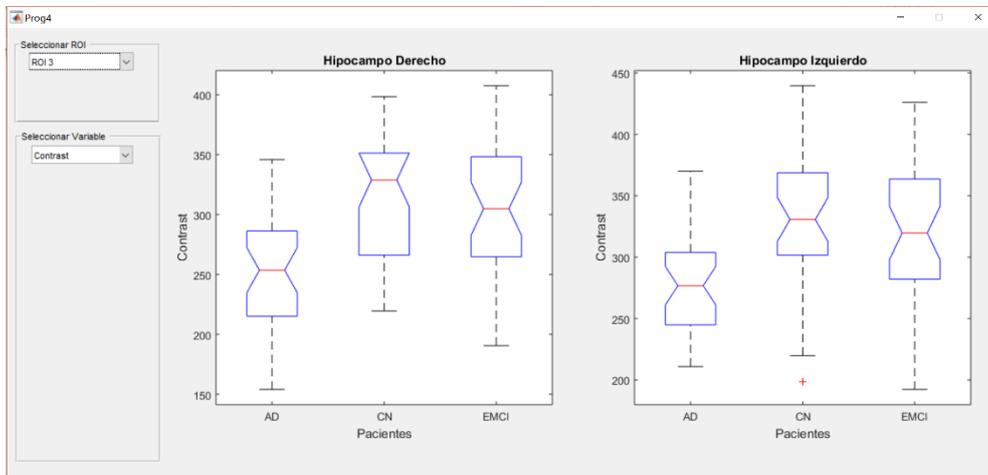


FIGURA 63. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO CONTRAST EN LA ROI 3 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

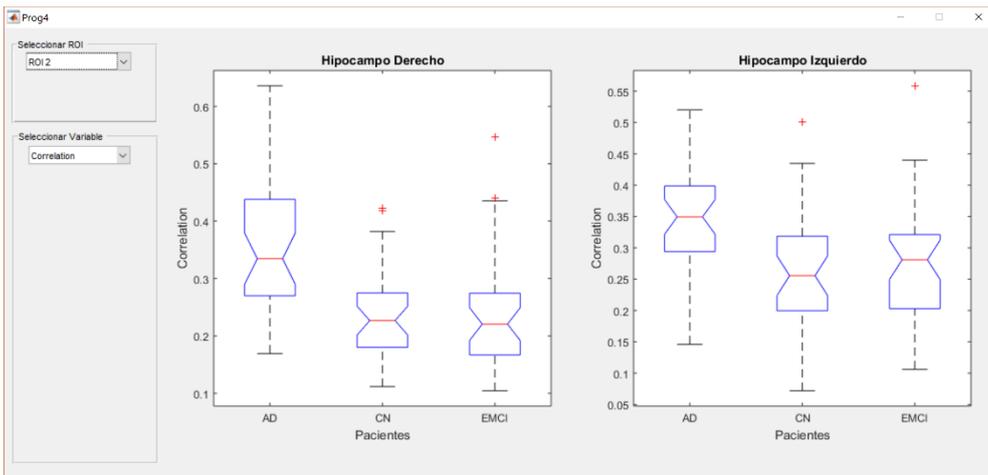


FIGURA 64. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO CORRELATION EN LA ROI 2 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

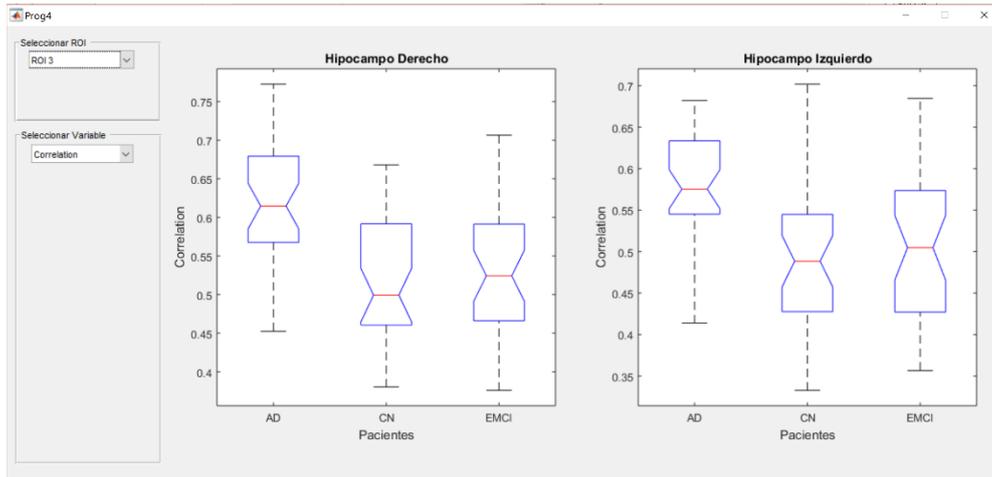


FIGURA 65. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO CORRELATION EN LA ROI 3 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

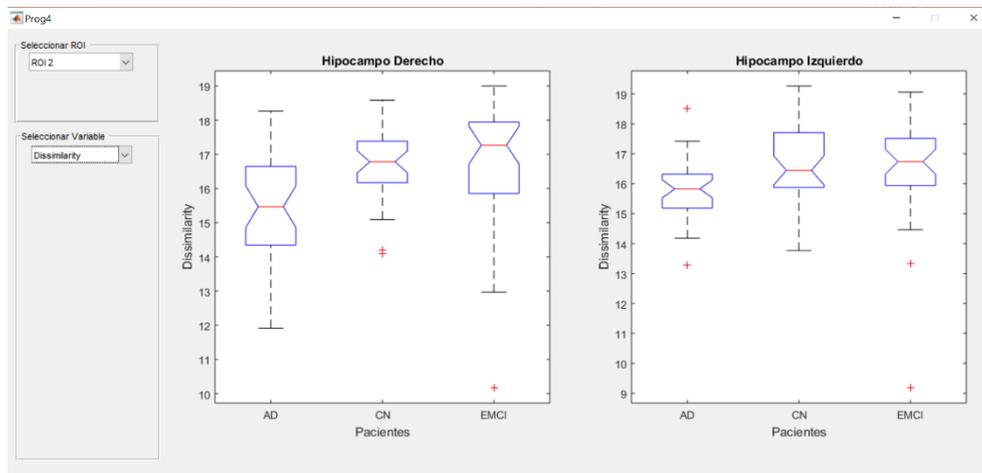


FIGURA 66. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO DISSIMILARITY EN LA ROI 2 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

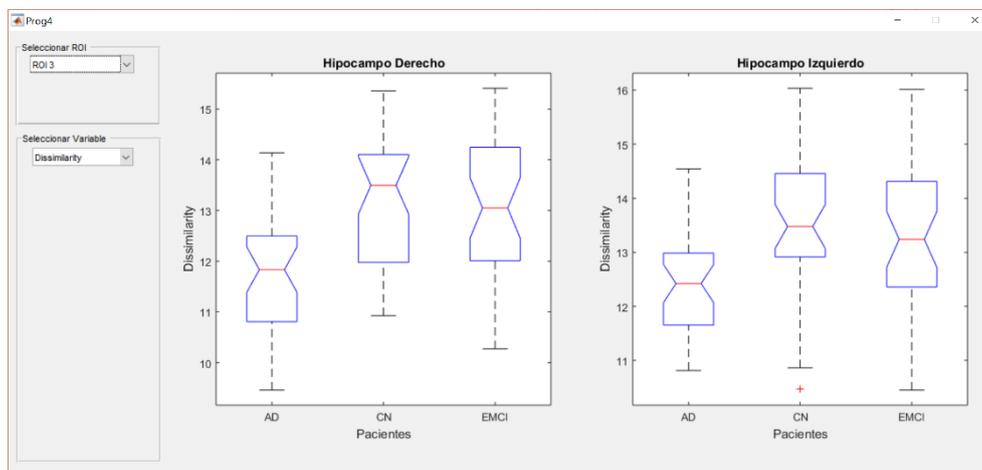


FIGURA 67. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO DISSIMILARITY EN LA ROI 3 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

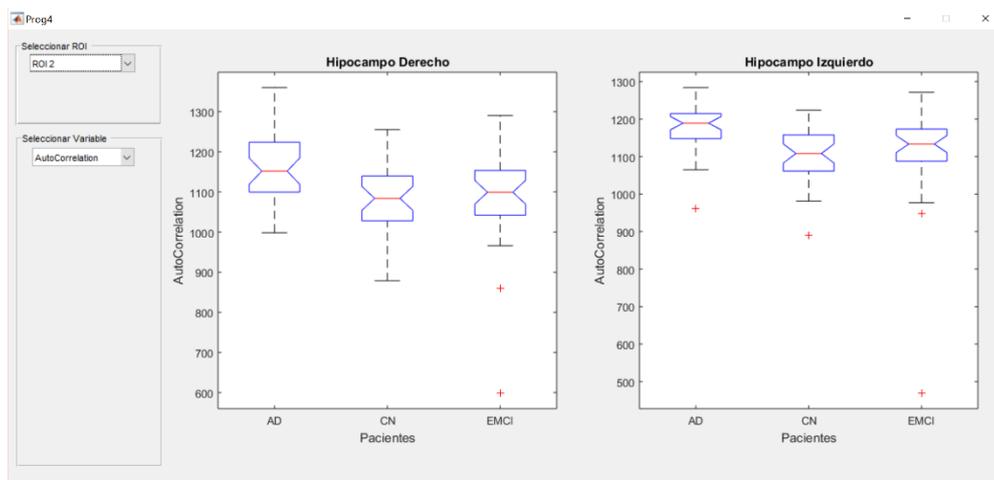


FIGURA 68. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO AUTOCORRELATION EN LA ROI 2 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

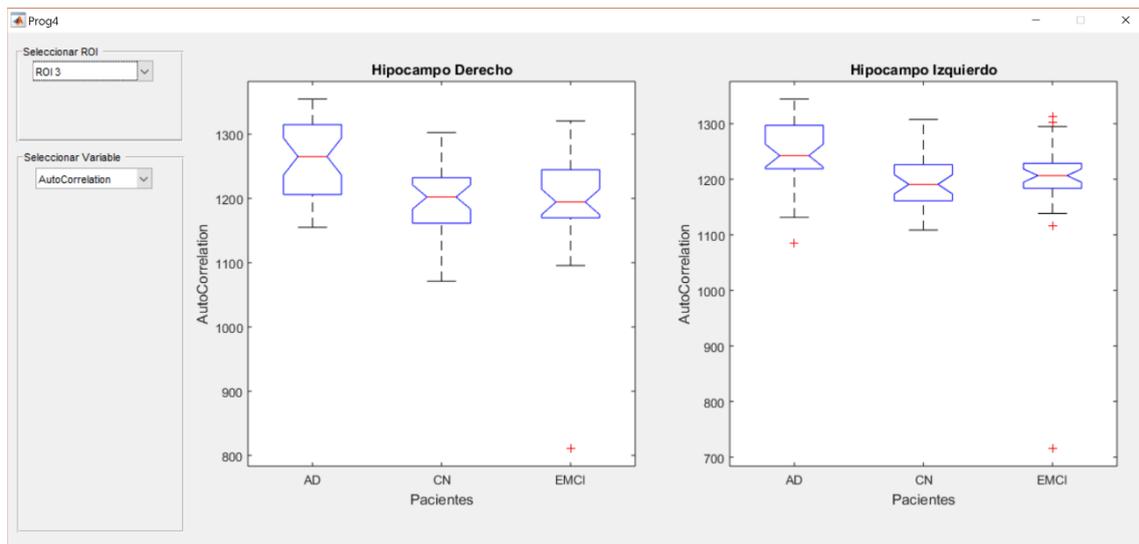


FIGURA 69. DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES PARA EL PARÁMETRO AUTOCORRELATION EN LA ROI 3 (3D), TANTO PARA EL HIPOCAMPO DERECHO COMO PARA EL IZQUIERDO.

5.2.3. 2D vs 3D

En este tercer apartado se van a comparar los resultados obtenidos mediante la segmentación circular en dos dimensiones y los obtenidos mediante la segmentación esférica tridimensional.

A nivel global, el número de parámetros estadísticamente relevantes ha resultado de 52 para las seis ROI segmentadas en 2D y de 60 para las seis ROI esféricas. Sin embargo, no todas estas características permiten distinguir entre las mismas poblaciones. En la Figura 70 se puede ver cómo, en ambos tipos de segmentación, las regiones de interés de 3 píxeles de radio han tenido una significancia mínima o nula, ya que no han aportado variables estadísticamente

significativas, excepto la ROI 1_I_2D, pero cuya aportación es tan baja comparado con el resto de ROI que se puede considerar casi despreciable.

Si comparamos entre regiones de interés del mismo radio situadas en el mismo hipocampo, a la hora de distinguir entre pacientes de Alzheimer y sujetos control, se observa como las regiones esféricas aportan un mayor número de variables estadísticamente relevantes para todas las ROI menos para la ROI 3 del hipocampo izquierdo, en cuyo caso la ROI circular ha obtenido dos más. Si la comparación la realizamos entre pacientes de Alzheimer y de deterioro cognitivo leve temprano, el número de parámetros significativos es superior para las ROI circulares ROI 2_D y ROI 3_I y para las esféricas ROI 2_I y ROI 3_D. En cuanto a la distinción entre sujetos control y sujetos con EMCI, no se ha obtenido mediante ninguno de los dos métodos de segmentación una variable significativa que permita distinguir entre estas dos poblaciones.

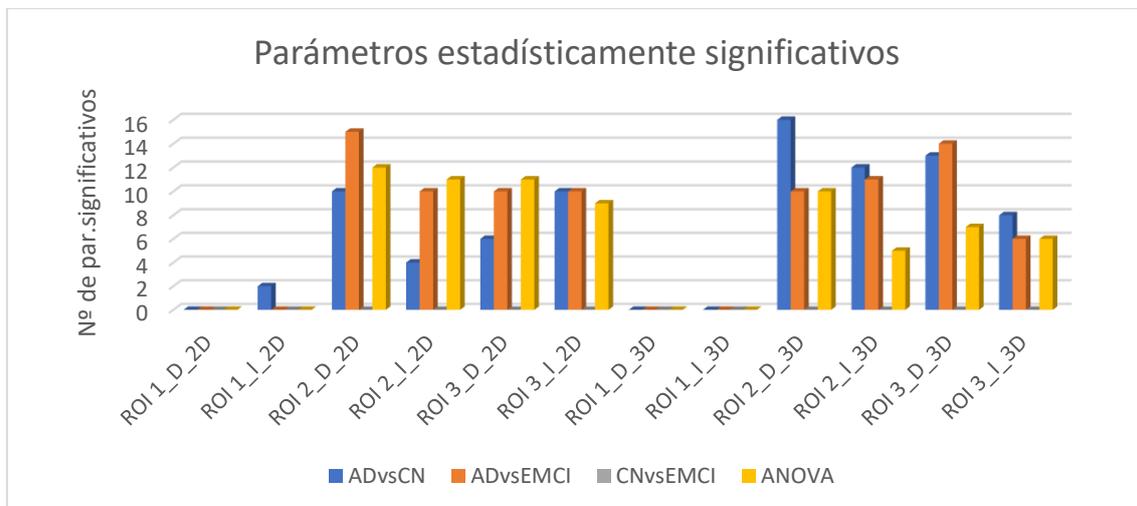


FIGURA 70. NÚMERO DE P-VALORES QUE HAN RESULTADO SIGNIFICATIVOS PARA CADA ROI, AGRUPADOS SEGÚN LA PRUEBA ESTADÍSTICA DE LA QUE PROVIENEN

Si se comparan los resultados con los obtenidos en otros estudios, en Zhang et al. (2011) afirman que regiones de interés demasiado pequeñas ofrecen peores resultados que las de mayor tamaño, una conclusión acorde con los resultados obtenidos en el presente trabajo.

En Xia et al. (2010), por su parte, segmentan tridimensionalmente y de forma manual el hipocampo de 12 sujetos control, 12 pacientes de Alzheimer y 12 pacientes de EMCI. Posteriormente analizan las texturas mediante matrices de co-ocurrencia y de largo recorrido, extrayendo 4 variables y obteniendo como resultado que los parámetros RLN y GLN extraídos del hipocampo derecho eran estadísticamente significativos para poder distinguir entre las tres poblaciones. En nuestro estudio, el número de parámetros extraídos aumenta hasta 25, resultando también RLN y GLN significativos, pero no dentro del grupo de variables más estadísticamente relevantes.

6. CONCLUSIONES

Como ya se ha dicho, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es, en la actualidad, fundamentalmente clínico, hecho que provoca que no se pueda diagnosticar a un paciente hasta que no aparecen los primeros síntomas. Aun así, no existe aún ningún criterio que permita diagnosticar de manera definitiva la enfermedad en sus primeras etapas.

La creación de la herramienta software ALTEA ha permitido la obtención, mediante análisis de texturas 2D y 3D sobre imágenes de resonancia magnética, de una gran cantidad de parámetros y el estudio de su significación estadística de cada una de estas variables a la hora de diferenciar entre las poblaciones de Alzheimer, Control y Deterioro Cognitivo Leve Temprano (EMCI).

A la luz de los resultados obtenidos en el presente trabajo, se puede afirmar que tanto el análisis de texturas 2D como el 3D son herramientas muy potentes que podrían ayudar al diagnóstico del Alzheimer en gran medida.

Muchos de los parámetros texturales analizados han resultado ser estadísticamente significativos para diferenciar entre sujetos con la enfermedad de Alzheimer y sujetos control o con EMCI, lo que indica que el análisis de texturas podría ser útil para identificar la presencia de Alzheimer. Sin embargo, no se han obtenido parámetros significativos que permitan un diagnóstico del EMCI respecto a sujetos control, lo que indica que, de momento, con las texturas analizadas en este trabajo, no sería posible diagnosticar la aparición de las etapas asintomáticas de la enfermedad.

Se ha determinado también, que el tamaño de la región de interés tiene una gran relevancia a la hora de analizar texturas, no obteniendo buenos resultados si este es demasiado pequeño.

7. LÍNEAS FUTURAS

El número de variables obtenidas del análisis de texturas ha ascendido a un total de 25, pudiendo este número ser aumentado en un futuro empleando otros métodos de extracción de texturas, con el objetivo de intentar hallar parámetros texturales que permitan identificar la aparición del EMCI.

Además, las regiones de interés empleadas han sido círculos y esferas, las cuales se han situado manualmente en un proceso costoso y falto de reproducibilidad. Sería interesante, por lo tanto, la realización de futuros estudios en los que la segmentación la llevase a cabo un radiólogo experto, o incluso el desarrollo de métodos de segmentación automáticos del hipocampo que permitiesen un análisis más rápido y más ajustado sobre la región hipocampal. El desarrollo de un posible futuro método de segmentación automático del hipocampo podría ser incorporado al Software ALTEA como un tercer método de segmentación.

El siguiente paso lógico a este trabajo, sería la aplicación de los parámetros que han resultado significativos para la creación de clasificadores automáticos, que permitiesen un diagnóstico del Alzheimer rápido y preciso.

8. PUBLICACIONES

La herramienta ALTEA será presentada en julio de 2017 en el congreso *Medical Image Understanding and Analysis* (MIUA) en Edimburgo, Reino Unido, por Rafael Ortiz Ramón, cotutor de este trabajo.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Adhikari, A., Topiwala, M., & Gordon, J. (2010). Synchronized Activity between the Ventral Hippocampus and the Medial Prefrontal Cortex during Anxiety. *Neuron*, 65:257-269.
- Aguilar Roblero, R. (2015). El sistema de posicionamiento cerebral: Premio Nobel en Fisiología y Medicina 2014. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 58:53-58.
- Alzheimer's Disease Education and Referral Center. (1 de Octubre de 2009). Instituto Nacional sobre el Envejecimiento. Recuperado el 7 de Junio de 2017 de <https://www.nia.nih.gov/espanol/alzheimers/features/alzheimers-disease-neuroimaging-initiative-generates-promising-early-findings>
- Alzheimer's Disease International. (2015). *The Global Impact of Dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. London.
- Alzheimer's Disease international. (2016). *Improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future*. London.
- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (s.f.). ADNI. Obtenido de <http://adni.loni.usc.edu/>
- Andrés Larroza. (8 de Octubre de 2016). pencilROI. Obtenido de MathWorks: <https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/50567-pencilroi>
- Arnáiz, E., Jelic, V., Wahlund, L.-O., Winblad, B., Valind, S., & Nordberg, A. (2001). Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport*, 12:851-855.
- Becker, J. (2010). Neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: nuevas perspectivas. *Rev Neurol*, 50:S23-S26.
- Burns, A., & Zaudig, M. (2002). Mild cognitive impairment in older people. *The Lancet*, 360:1963-1965.
- Carazo, E. T., & Nadal Blanco, M. J. (2001). Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. *Semergen*, 27:575-586.
- Castellano, G., Bonilha, L., Li, L., & Cendes, F. (2004). Texture analysis of medical images. *Clinical Radiology*, 59:1061-1069.
- Chételat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. (2003). Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, 60: 1374-1377.
- Cook, R. (1979). Memory Loss in Alzheimer Disease. *Annals of Neurology*, 5:105-106.
- de la Vega, R., & Zambrano, A. (4 de Septiembre de 2017). Circunvalación del hipocampo. Recuperado el 29 de Mayo de 2017 de <https://www.hipocampo.org>
- Dias, A., & Patel, V. (2009). Closing the treatment gap for dementia in India. *Indian J Psychiatry*, 51:93-97.
- Erkinjuntti, T., Steenhuis, R., & Hachinski, V. (1997). The effect of different diagnosis criteria on the prevalence of dementia. *The New England Journal of Medicine*, 23:1667-1674.

- Fahy, M., Wald, C., Walker, Z., & Livingstone, G. (2003). Secrets and lies: the dilemma of disclosing the diagnosis to an adult with dementia. *Age and ageing*, 32:439-441.
- Fernández de Moya, E. A. (2009). Demencias E Imagen: Lo Básico. *Radiología*, 52:4-17.
- Flicker, C., H. Ferris, S., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41:1006-1009.
- Fox, N., Freeborough, P., & Rossor, M. (1996). Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. *The Lancet*, 348:94-97.
- Fundación Pasqual Maragall. (s.f.). Recuperado el 30 de Mayo de 2017 de <https://fpmaragall.org/alzheimer-enfermedad/enfermedad-alzheimer/>
- Gratacós, M. (s.f.). Hipocampo: Funciones, Anatomía y Patologías. Recuperado el 6 de Junio de 2017 de <https://www.lifeder.com/hipocampo/>
- Grope, D. (19 de Diciembre de 2015). *fdr_bh*. Obtenido de MathWorks: <https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/27418-fdr-bh>
- Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. (Noviembre de 2016). Recuperado el 25 de Mayo de 2017 de: <http://www.guiasalud.es/egpc/alzheimer/completa/index.html>
- Jellinger, K. A. (2006). Clinicopathological Analysis Of Dementia Disorders In The Elderly – An Update. *Journal of Alzheimer's disease*, 9:61-70.
- Jobst, K., Smith, A., Szatmari, M., Molyneux, A., Esiri, M., King, E., . . . Wald, N. (1992). Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *The Lancet*, 340:1179-1183.
- Johnson, K., C. Fox, N., A. Sperling, R., & E. Klunk, W. (2012). Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2:a006213.
- La Serna Palomino, N., Contreras Flores, W., & Ruiz Rivera, M. E. (2010). Procesamiento Digital de textura: Técnicas utilizadas en aplicaciones actuales de CBIR. *Revista de investigación de sistemas e informática*, 7:57-64.
- Maldonado, A., Trampal, C., & Ortega, F. (s.f.). Neuroimagen funcional. Indicaciones actuales de la PET en neurología. Recuperado el 3 de Junio de 2017 de <http://bio.hgy.es/neurocon/congreso-1/conferencias/p-tecnologicas-2.html>
- Marcus, C., Mena, E., & M. Subramanian, R. (2014). Brain PET in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Clinical Nuclear Medicine*, 39:413-426.
- Martín-Carrasco, M. (2009). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer: definición, significación diagnóstica y utilidad clínica. *Psicogeriatría*, 1:101-114.
- Martínez-Camblor, P. (2012). Ajuste del valor-p por contrastes múltiples. *Revista Chilena de Salud Pública*, 16:225-232.
- Mayeux, R. (2004). Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx*, 1:182-188.
- McDonald, J. (2015). *Handbook of biological statistics*. Baltimore, Maryland, U.S.A.: Sparky House Publishing. Obtenido de <http://www.biostathandbook.com/multiplecomparisons.html>

- M Mortimer, A., Likeman, M., & T Lewis, T. (2013). Neuroimaging in dementia: a practical guide. *Pract Neurol*, 13:92-103.
- Muñoz Gil, C. (s.f.). Salud Canales Mapfre. Recuperado el 15 de Junio de 2017 de <https://www.salud.mapfre.es/pruebas-diagnosticas/otras-pruebas-diagnosticas/resonancia-magnetica/>
- Olivares Hernández, J. D., Juárez Aguilar, E., & García García, F. (2015). El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. *Revista Médica UV*, 20-28.
- Orozco Rodríguez, A., Eskenazi Briseño, R., De Robles Wong, X. F., & Cruz Ortiz, G. A. (2016). Neuroimagen En Enfermedad De Alzheimer Y Otras Demencias. *Archivos de neurociencias*, 21:58-69.
- Petersen, R., E. Smith, G., Waring, S., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*, 56:303-308.
- Pinner, G., & Pierre Bouman, W. (2003). Attitudes of patients with mild dementia and their carers towards disclosure of the diagnosis. *International Psychogeriatrics*, 15:279-288.
- Presutti, M. (2004). La matriz de co-ocurrencia en la clasificación multiespectral: Tutorial para la enseñanza de medidas texturales en cursos de grado universitario. 4ª Jornada de Educação em Sensoriamento. São Leopoldo, RS, Brasil.
- Price, J., L. Ko, A., & J. Wade, M. (2001). Neuron numbers in the entorhinal cortex and CA1 in pre-clinical Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 58:1395-1402.
- Rogers, K. (s.f.). Enciclopedia Británica. Recuperado el 7 de Junio de 2017 de <https://www.britannica.com/biography/John-OKeefe#ref1205339>
- Rojas C., G., Ladrón de Guevara, D., Jaimovich F., R., Brunetti, E., Faure L., E., & Gálvez M., M. (2016). Neuroimágenes en demencias. *Las Condes*, 27:338-356.
- Sabaté Garrachón, J. (15 de Junio de 2017). Apuntes de electromedicina. Recuperado el 16 de Junio de 2017 de <http://www.pardell.es/resonancia-magnetica.html>
- Sardinero Peña, A. (13 de Mayo de 2015). Rehabilita Memoria. Recuperado el 6 de Junio de 2017 de <http://www.rehabilitamemoria.es/memoria-de-trabajo-o-memoria-operativa-modelo-de-alan-baddeley/>
- Schott, J., C. Fox, N., Frost, C., I. Scahill, R., C. Janssen, J., Chan, D., N. Rossor, M. (2003). Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Annals Neurology*, 181-188.
- Strimbu, K., & Travel, J. (2010). What are biomarkers? *Current opinion in HIV and Aids*, 5:463-466.
- Vallièrès, M. (16 de Febrero de 2017). Radiomics. Obtenido de MathWorks: <https://es.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/51948-radiomics>
- Valls-Pedret, C., Molinuevo, J., & Rami, L. (2010). Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol*, 51: 471-80.
- Wakefield, J. (Junio de 2000). The "Indomitable" MRI. Recuperado el 15 de Junio de 2017 de <http://www.smithsonianmag.com/science-nature/the-indomitable-mri-29126670/>

Wolf, H., Jelic, V., Gertz, H.-J., Nordberg, A., Julin, P., & Wahlund, L.-O. (2003). A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *ACTA NEUROLOGICA Scandinavica*, 107:52-76.

World Health Organization and Alzheimer's Disease International. (2012). *Dementia: a public health priority*. London.

Xia, H., Zhen, Z., & Tong, L. (2010). 3D Texture Analysis of Hippocampus Based on MR Images in Patients with Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics*, (p. 4). Beijing.

Zhang, J., Yu, C., Jiang, G., Liu, W., & Tong, L. (2011). 3D texture analysis on MRI images of Alzheimer's disease. *Brain imaging and behaviour*, 6:61-69.



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

DOCUMENTO

PRESUPUESTO

**ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES PARA LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MEDIANTE UN PROCESO
RADIOMICS BASADO EN EL ANÁLISIS DE TEXTURAS SOBRE
IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

AUTOR: CARLOS LÓPEZ GÓMEZ

TUTOR: DAVID MORATAL PÉREZ

Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València

COTUTOR: RAFAEL ORTIZ RAMÓN

Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València

CURSO 2016-2017

ÍNDICE PRESUPUESTO

1.	CUADRO DE PRECIOS MANO DE OBRA.....	4
2.	CUADRO DE PRECIOS MATERIALES.....	5
3.	CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS	6
4.	CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS	7
5.	PRESUPUESTOS PARCIALES.....	8
5.1.	Planificación del proyecto y evaluación de su evolución.....	8
5.2.	Programación Software ALTEA	8
5.3.	Análisis y validación de nuevos biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer	8
5.4.	Redacción y defensa del TFG	8
6.	PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CONTRATA.....	9

En este documento se va a pasar a desglosar el coste total estimado para la elaboración de este trabajo fin de grado, tanto de la creación del software ALTEA como de su aplicación para el estudio de posibles biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. El objetivo de este presupuesto es realizar una estimación de la inversión económica que ha supuesto la realización del trabajo presente.

1. CUADRO DE PRECIOS MANO DE OBRA

Para calcular el coste por hora de un ingeniero junior se estima un salario neto mensual de 1500€, resultando en un salario neto anual de 18.000€. El cual, junto a dos pagas extras de la misma cuantía que un salario neto mensual cada una, asciende a un total de 21.000€ de salario neto anual. En cuanto al coste del mismo para la empresa, este sería de 27.720€/año aproximadamente. Se pasa entonces a calcular las horas trabajadas por año por parte del ingeniero junior. Teniendo en cuenta que en un año hay 112 días entre sábados y domingos, 22 días hábiles de vacaciones y 14 fiestas nacionales, autonómicas y locales, se obtienen un total de 217 días de trabajo efectivo. Y, suponiendo una jornada de 8 horas diarias, estos 217 días resultan un total de 1736 horas de trabajo efectivo al año. Dividiendo el coste total para la empresa entre este número de horas, se obtiene un coste por hora de 15,96€.

Núm.	Código	Denominación de la mano de obra	Precio	Horas	Total
1	MO.ING	Ingeniero Biomédico Junior	15,96 €/h	300 h	4788 €
				Total mano de obra:	4788 €

2. CUADRO DE PRECIOS MATERIALES

Núm.	Código	Denominación del material	Precio	Cantidad	Factor amortización	Total
1	MA.PC	Ordenador portátil Lenovo Yoga 3 Pro Intel Core M-5Y51, 8 GB de RAM, 256 GB SSD, Intel HD Graphics 5300	1599 €	1 u	8/48	266,5 €
2	MA.OF	Microsoft Office Home 2016	123,14 €	1 u	8/48	20,52 €
3	MA.MA	MATLAB R2017a	2000 €	1 u	8/48	333,34€
4	MA.IM	Impresión TFG en blanco y negro	0,04 €	93 u		3,72 €
5	MA.ENC	Encuadernación TFG	3,50 €	1 u		3,50 €
Total materiales:						627,58 €

3. CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

Núm.	Ud	Denominación	Importe	
			En cifra (Euros)	En letra (Euros)
1. Planificación del proyecto y evaluación de su evolución				
1.1	h	Reunión inicial para presentar el proyecto y planificar su desarrollo	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos
1.2	u	Reuniones periódicas para evaluar el progreso del proyecto	23,94	Veintitrés euros con noventa y cuatro céntimos
2. Programación software ALTEA				
2.1	h	Diseño	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos
2.2	u	Instalación programas necesarios	700,15	Setecientos euros con quince céntimos
2.3	h	Programación	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos
2.4	h	Verificación y pruebas	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos
2.5	h	Depuración del código	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos
3. Análisis y validación de nuevos biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer				
3.1	h	Segmentación de las imágenes y creación de las bases de datos	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos
3.2	h	Estudio de los resultados	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos
4. Redacción y defensa del TFG				
4.1	h	Redacción del proyecto	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos
4.2	h	Revisión y corrección	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos
4.3	u	Impresión del TFG y encuadernación	7,22	Seis euros con cincuenta y nueve céntimos
4.4	h	Preparación defensa	15,96	Quince euros con noventa y seis céntimos

4. CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS

Núm.	Ud	Denominación				Total
1. Planificación del proyecto y evaluación de su evolución						
1.1	h	Reunión inicial para presentar el proyecto y planificar su desarrollo				
		MO.ING	1 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €
1.2	u	Reuniones periódicas para evaluar el progreso del proyecto				
		MO.ING	1,5 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	23,94 €
					Precio total por u:	23,94 €
2. Programación software ALTEA						
2.1	h	Diseño				
		MO.ING	1 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €
2.2	u	Instalación programas necesarios				
		MO.ING	5 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	79,8 €
		MA.PC	1 u	Ordenador portátil Lenovo Yoga 3 Pro Intel Core M-5Y51, 8 GB de RAM, 256 GB SSD, Intel HD Graphics 5300	1599€ 8/48	266,5 €
		MA.OF	1 u	Microsoft Office Home 2016	123,14 € 8/48	20,52 €
		MA.MAT	1 u	MATLAB R2017a	2000 €/u 8/48	333,34 €
					Precio total por u:	700,15 €
2.3	h	Programación				
		MO.ING	1 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €
2.4	h	Verificación y pruebas				
		MO.ING	1 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €
2.5	h	Depuración del código				
		MO.ING	1 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €
3. Análisis y validación de nuevos biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer						
3.1	h	Segmentación de las imágenes y creación de las bases de datos				
		MO.ING	1 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €
3.2	h	Estudio de los resultados				
		MO.ING	1 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €
4. Redacción y defensa del TFG						
4.1	h	Redacción del proyecto				
		MO.ING	1 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €
4.2	h	Revisión y corrección				
		MO.ING	1 h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €
4.3	u	Impresión del TFG y encuadernación				
		MA.IM	93 u	Impresión TFG en blanco y negro	0,04 €/u	3,72 €
		MA.ENC	1u	Encuadernación TFG	3,5 €/u	3,50 €
					Precio total por u:	7,22 €
4.4	h	Preparación defensa				
		MA.ING	1h	Ingeniero biomédico junior	15,96 €/h	15,96 €
					Precio total por h:	15,96 €

5. PRESUPUESTOS PARCIALES

5.1. Presupuesto parcial nº 1: Planificación del proyecto y evaluación de su evolución

Núm.	Ud	Denominación de la actividad	Cantidad	Precio (€)	Total (€)
1.1	h	Reunión inicial para presentar el proyecto y planificar su desarrollo	3	15,96	47,88
1.2	u	Reuniones periódicas para evaluar el progreso del proyecto	7	23,94	167,58
Total presupuesto parcial nº 1:					215,46 €

5.2. Presupuesto parcial nº 2: Programación Software ALTEA

Núm.	Ud	Denominación de la actividad	Cantidad	Precio (€)	Total (€)
2.1	h	Diseño del programa	4	15,96	63,84
2.2	u	Instalación programas necesarios	1	700,15	700,15
2.3	h	Programación	135	15,96	2154,6
2.4	h	Verificación y pruebas	2	15,96	31,92
2.5	h	Depuración del código	5	15,96	79,8
Total presupuesto parcial nº 2:					3030,31 €

5.3. Presupuesto parcial nº 3: Análisis y validación de nuevos biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer

Núm.	Ud	Denominación de la actividad	Cantidad	Precio (€)	Total (€)
3.1	h	Segmentación de las imágenes y creación de las bases de datos	7	15,96	111,72
3.2	h	Estudio de los resultados	10	15,96	159,6
Total presupuesto parcial nº 3:					271,32 €

5.4. Presupuesto parcial nº 4: Redacción y defensa del TFG

Núm.	Ud	Denominación de la actividad	Cantidad	Precio (€)	Total (€)
4.1	h	Redacción del proyecto	65	15,96	1037,4
4.2	h	Revisión y corrección	5	15,96	79,8
4.3	u	Impresión del TFG y encuadernación	1	7,22	7,22
4.4	h	Preparación defensa	20	15,96	319,2
Total presupuesto parcial nº 4:					1443,62 €

6. PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN POR CONTRATA

	Importe
1. Planificación del proyecto y evaluación de su evolución	215,46 €
2. Programación Software ALTEA	3030,31 €
3. Análisis y validación de nuevos biomarcadores para la enfermedad de Alzheimer	271,32 €
4. Redacción y defensa del TFG	1443,62 €
Presupuesto de ejecución material	4960,71 €
Gastos generales (13%)	644,89 €
Beneficio industrial (6%)	297,64 €
Suma	5903,24 €
IVA (21%)	1239,68 €
Presupuesto de ejecución por contrata	7.142,92 €

