



POLITÉCNICA



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Mecánica

TRABAJO FIN DE GRADO

APLICACIÓN DE LA IA PARA EL
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE
ALZHEIMER Y DEMENCIA VASCULAR:
UN ENFOQUE BASADO EN
BIOMARCADORES Y SU VALIDACIÓN
METROLÓGICA

Alicia Montero Hernández

II

Tutor: Carlos Platero Dueñas

Departamento: Ingeniería Eléctrica, Electrónica, Automática y Física
Aplicada

Madrid, Enero, 2026



POLITÉCNICA



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y
DISEÑO INDUSTRIAL

Grado en Ingeniería Mecánica

TRABAJO FIN DE GRADO

APLICACIÓN DE LA IA PARA EL
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE
ALZHEIMER Y DEMENCIA VASCULAR:
UN ENFOQUE BASADO EN
BIOMARCADORES Y SU VALIDACIÓN
METROLÓGICA

Firma Autor

Firma Tutor

Copyright ©2026. Alicia Montero Hernández

Esta obra está licenciada bajo la licencia Creative Commons

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

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

Título: Aplicación de la IA para el diagnóstico diferencial entre Alzheimer y demencia vascular: un enfoque basado en biomarcadores y su validación metrológica

Autor: Alicia Montero Hernández

Tutor: Carlos Platero Dueñas

EL TRIBUNAL

Presidente:

Vocal:

Secretario:

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

VOCAL

SECRETARIO

PRESIDENTE

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia su apoyo incondicional y su paciencia en los momentos más difíciles. En especial, a mi madre, quien me motivó a realizar este proyecto y me ayudó a introducirme en el mundo de la biología.

A Álvaro, por creer siempre en mí y no dudar nunca, incluso cuando yo misma lo hacía. Por ser un pilar imprescindible en mi día a día y un apoyo constante.

A mis amigas de toda la vida (Lucía G, Blanca, Lucía, Vera, Reed, Elena, Pereira, Bernabé, Julia, Patricia y Carlota) por acompañarme siempre, especialmente durante este último año, y por ser un apoyo incondicional en cada etapa.

A Sara y Candela, por haber recorrido juntas estos años de carrera. Sin vosotras, esta etapa no habría sido igual.

A mi abuelo, que, aunque ya no esté, fue una de las principales razones que me impulsaron a realizar este trabajo.

Y, sobre todo, a mi tutor, Carlos Platero, por su paciencia, dedicación e implicación a lo largo de este proyecto. Gracias por enseñarme y acompañarme durante todo el proceso. Nada de esto habría sido posible sin su ayuda y orientación.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer representa la demencia más prevalente en personas mayores de 60 años y constituye un problema médico global sin cura actualmente disponible. Su diferenciación de otras demencias, especialmente la vascular, resulta esencial para optimizar pronósticos y tratamientos específicos. Sin embargo, ambas patologías coexisten frecuentemente y presentan síntomas superpuestos, dificultando el diagnóstico diferencial.

Este trabajo valida modelos de progresión de enfermedad para el diagnóstico diferencial entre Alzheimer y demencia vascular mediante Inteligencia Artificial. Se analizan biomarcadores clave de líquido cefalorraquídeo (pTau/*Abeta*) y neuroimagen (materia blanca hiperintensa), evaluando su influencia diferencial en dominios cognitivos y tests neuropsicológicos. Los análisis se realizaron en dos cohortes independientes (ADNI y NACC), para evaluar la robustez metrológica y representatividad de los resultados.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, Demencia vascular, Biomarcadores, Dominios cognitivos, Diagnóstico diferencial, Metrología.

Abstract

Alzheimer's disease represents the most prevalent dementia in people over 60 years of age and constitutes a global medical problem without a currently available cure. Its differentiation from other dementias, particularly vascular dementia, is essential to optimize prognoses and specific treatments. However, both pathologies frequently coexist and present overlapping symptoms, making differential diagnosis challenging.

This work validates disease progression models for the differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia using Artificial Intelligence. Key cerebrospinal fluid biomarkers (pTau/*Abeta*) and neuroimaging markers (white matter hyperintensities) are analyzed, evaluating their differential influence on cognitive domains and neuropsychological test scores. The analyses were conducted in two independent cohorts (ADNI and NACC) to assess the metrological robustness and representativeness of the results.

Keywords: Alzheimer's disease, Vascular dementia, Biomarkers, Cognitive domains, Differential diagnosis, Metrology.

Índice general

Agradecimientos	IX
Resumen	XI
Abstract	XIII
Índice	XVIII
1. Introducción	1
1.1. Motivación del proyecto	1
1.2. Impacto social y económico	2
1.3. Objetivos	2
1.4. Materiales utilizados	3
1.5. Estructura del documento	3
2. Estado del arte	5
2.1. Fundamentos conceptuales	5
2.1.1. Marco de investigación NIA-AA: definición biológica de la enfermedad de Alzheimer [31]	5
2.1.2. Deterioro Cognitivo Leve: Diagnóstico y Subtipos [10]	7
2.1.3. Identificación de subtipos de deterioro cognitivo leve que predicen la conversión a enfermedad de Alzheimer [35]	9
2.1.4. Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo de Alzheimer: concordancia con PET de amiloide- β y predicción de la progresión clínica [28]	11
2.1.5. Criterios revisados para el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad de Alzheimer [29]	13
2.2. Patología vascular y mixta	15
2.2.1. Hiperintensidades de sustancia blanca en las contribuciones vasculares al deterioro cognitivo y la demencia.[3]	15
2.2.2. Evaluación de la carga vascular en la clasificación AT(N) en personas con Alzheimer y problemas cerebrovasculares. [13]	17
2.2.3. Marcadores cerebrovasculares de hiperintensidades de la sustancia blanca (WMH) e infartos en ADNI: una perspectiva histórica y direcciones futuras [42]	19
2.3. Dominios cognitivos y diferenciación	22
2.3.1. Marcadores de los dominios cognitivos y su evolución en la demencia vascular y de Alzheimer.	22

2.3.2.	Afectación de los dominios cognitivos en la demencia de Alzheimer y la demencia vascular	24
2.4.	Armonización y cocalibración de dominios cognitivos en estudios de envejecimiento. [47]	26
3.	Materiales	29
3.1.	Introducción	29
3.2.	Python[67]	29
3.2.1.	Anaconda [2]	29
3.2.2.	Spyder [60]	30
3.3.	Matlab [63]	30
3.4.	Bases de datos	30
3.4.1.	Base de datos ADNI [68]	31
3.4.2.	Base de datos NACC [38]	32
3.4.3.	Armonización de las bases de datos	33
4.	Métodos	39
4.1.	Introducción	39
4.2.	Reproducción del Experimento de Maillard24[42] en ADNI y en NACC	39
4.3.	Tiempos de conversión y censura en ADNI y en NACC	42
4.4.	Análisis de los dominios cognitivos y tests neuropsicológicos en ADNI y en NACC	45
4.5.	Reproducción del experimento de Mukherjee et al. (2023)[47]	49
4.6.	Análisis de supervivencia. Curvas de Kaplan-Meier en ADNI	51
4.7.	Modelos de Progresión de la Enfermedad en ADNI	54
4.8.	Función get_NACC	57
5.	Resultados	59
5.1.	Introducción	59
5.2.	Reproducción del Experimento de Maillard (2024) [42] en ADNI y en NACC	59
5.2.1.	Tabla 1: Características clínicas y volumétricas de las cohortes ADNI2/GO y ADNI3	59
5.2.2.	Histogramas de distribución de volúmenes de WMH en ADNI	60
5.2.3.	Gráficos violín de volúmenes WMH según diagnóstico cognitivo en ADNI	61
5.2.4.	Valores de corte (cutoff) para volumen de WMH en ADNI	61
5.2.5.	Tabla 1: Características clínicas y volumétricas de las cohortes UDS1-2 y UDS3	62
5.2.6.	Histogramas de distribución de volúmenes de WMH en NACC	63
5.2.7.	Gráficos violín de volúmenes WMH según diagnóstico cognitivo en NACC	63
5.2.8.	Valores de corte (cutoff) para volumen de WMH en NACC	64
5.3.	Tiempos de conversión y censura en ADNI y en NACC	64
5.3.1.	Histogramas	64
5.3.2.	Información clave en ADNI	65
5.3.3.	Histogramas NACC	65
5.3.4.	Información clave	68

5.4.	Análisis de los dominios cognitivos y tests neuropsicológicos en ADNI en NACC	69
5.4.1.	Grupo CN para UDS1-2	77
5.4.2.	Grupo MCI para UDS1-2	78
5.4.3.	Grupo CN para UDS3	80
5.4.4.	Grupo MCI para UDS3	85
5.5.	Reproducción del experimento de Mukherjee et al. (2023)[47]	89
5.6.	Análisis de supervivencia. Curvas de Kaplan-Meier en ADNI	91
5.6.1.	Experimento 1	91
5.6.2.	Experimento 2	99
5.6.3.	Experimento 3	107
5.7.	Modelos de Progresión de la Enfermedad en ADNI	110
5.7.1.	Experimento 1	110
5.7.2.	Experimento 2	111
5.7.3.	Experimento 3	112
6.	Discusiones	115
6.1.	Introducción	115
6.2.	Reproducción del Experimento de Maillard	115
6.2.1.	ADNI	115
6.2.2.	NACC	118
6.3.	Tiempos de conversión y censura	120
6.3.1.	ADNI	120
6.3.2.	NACC	120
6.4.	Análisis de los dominios cognitivos y tests neuropsicológicos	121
6.4.1.	ADNI	121
6.4.2.	NACC	122
6.5.	Reproducción del experimento de Mukherjee et al. (2023)[47]	123
6.6.	Análisis de supervivencia	124
6.7.	Modelos de Progresión de la Enfermedad. ADNI	125
6.8.	Limitaciones	125
6.9.	Líneas futuras de trabajo	126
6.10.	Conclusiones	126
A.	Fundamentos Estadísticos	129
A.1.	Contraste de hipótesis	129
A.2.	Significado del p-valor	129
A.3.	Test de chi-cuadrado para variables categóricas	130
A.4.	Análisis de varianza	130
A.4.1.	Introducción	130
A.4.2.	Fundamentos y tipos de ANOVA	130
A.4.3.	Supuestos y Condiciones Requeridas	131
A.4.4.	Procedimiento	131
A.4.5.	Interpretación	131
A.4.6.	Aplicaciones	131
A.5.	Test de Wilcoxon	131

B. Modelos Predictivos	133
B.1. Modelos de progresión en cascada	133
B.1.1. Introducción	133
B.1.2. Secuencia fisiopatológica del modelo de Jack et al. (2024)[29] .	133
B.1.3. Casos	134
B.1.4. Conclusiones	135
B.2. Modelos de progresión de la enfermedad	136
B.2.1. Introducción	136
B.2.2. Métodos	136
B.2.3. Resultados	137
B.2.4. Discusiones	137
B.2.5. Conclusiones	138
C. Evaluación neuropsicológica	139
C.1. Compuesto Cognitivo Preclínico de Alzheimer (PACC)	139
D. Análisis Neuropatológico	141
D.1. Patología Tau	141
D.1.1. Materiales y métodos	141
D.1.2. Resultados	142
D.1.3. Discusión	142
D.1.4. Conclusiones	142
E. Análisis de supervivencia	143
E.1. Curvas de Kaplan-Meier	143
F. Árbol de directorios de la carpeta Demo	145
F.1. Introducción	145
F.2. Árbol de difrectorios	145
G. Informe de originalidad. Turnitin	151
Bibliografía	153

Índice de figuras

2.1. Distribución de los participantes según la categoría AT(N) y la carga de CSVD en (A) grupos A- y (B) grupos A+. Los valores de p se generaron mediante pruebas χ^2 para la distribución de las categorías AT(N) y la carga de CSVD. A, β -amiloide; AD, enfermedad de Alzheimer; N, neurodegeneración; V, enfermedad de los pequeños vasos cerebrales.[13]	19
3.1. Logo de Python	29
3.2. Logo de Anaconda	30
3.3. Logo de Spyder	30
3.4. Logo de Matlab	30
5.1. Histogramas sobre la distribución del volumen total de WMH tanto en valores crudos (izquierda) como transformados a logaritmo natural (derecha) para las cohortes ADNI2/GO y ADNI3.	60
5.2. Distribución de volúmenes logarítmicos de WMH en ADNI2/GO y ADNI3 diferenciando según el estado cognitivo CN, MCI y Dementia.	61
5.3. Histogramas sobre la distribución del volumen total de WMH tanto en valores crudos (izquierda) como transformados a logaritmo natural (derecha) para las cohortes UDS1-2 y UDS3.	63
5.4. Distribución de volúmenes logarítmicos de WMH en UDS1-2 y UDS3 diferenciando según el estado cognitivo CN, MCI y Dementia.	63
5.5. Tiempos de conversión y de censura en el grupo 1 (CN) en ADNI	64
5.6. Tiempos de conversión y de censura en el grupo 2 (MCI) en ADNI	64
5.10. Tiempos de conversión y de censura de pacientes con biomarcadores CSF y A+ en el grupo 2 (MCI), cohorte UDS1-2	66
5.7. Tiempos de conversión y de censura globales en el grupo 1 (CN), cohorte UDS1-2	66
5.8. Tiempos de conversión y de censura de pacientes con biomarcadores CSF y A+ en el grupo 1 (CN), cohorte UDS1-2	66
5.9. Tiempos de conversión y de censura globales en el grupo 2 (MCI), cohorte UDS1-2	66
5.11. Tiempos de conversión y de censura globales en el grupo 1 (CN), cohorte UDS3	67
5.12. Tiempos de conversión y de censura de pacientes con biomarcadores CSF y A+ en el grupo 1 (CN), cohorte UDS3	67
5.13. Tiempos de conversión y de censura globales en el grupo 3 (MCI), cohorte UDS3	67

5.14. Tiempos de conversión y de censura de pacientes con biomarcadores CSF y A+ en el grupo 2 (MCI), cohorte UDS3	67
5.15. Figura 5: Gráfico de violín de las distribuciones para cada puntuación cognitiva en todos los puntos temporales en ADNI	90
5.16. Figura 7: Gráficos de violín mostrando distribución de puntuaciones cognitivas en NACC. (a) UDS 1-2. (b) UDS 3.	91
5.17. Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de CSF entre A+ y A-	92
5.18. Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de CSF y WMH entre A+ y A-	93
5.19. Experimento 1: Curva supervivencia del grupo CN A- con datos de CSF y WMH entre V+ y V-	94
5.20. Experimento 1: Curva supervivencia del grupo CN A+ con datos de CSF y WMH entre V+ y V-	95
5.21. Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de CSF entre A+ y A-	96
5.22. Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de CSF y WMH entre A+ y A-	97
5.23. Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo MCI A- con datos de CSF y WMH entre V+ y V-	98
5.24. Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo MCI A+ con datos de CSF y WMH entre V+ y V-	99
5.25. Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de CSF entre A+ y A-	100
5.26. Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de CSF y WMH entre A+ y A-	101
5.27. Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo CN A- con datos de CSF y WMH entre V+ y V-	102
5.28. Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo CN A+ con datos de CSF y WMH entre V+ y V-	103
5.29. Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de CSF entre A+ y A-	104
5.30. Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de CSF y WMH entre A+ y A-	105
5.31. Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo MCI A- con datos de CSF y WMH entre V+ y V-	106
5.32. Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo MCI A+ con datos de CSF y WMH entre V+ y V-	107
5.33. Experimento 3: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de WMH entre V+ y V-	108
5.34. Experimento 3: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de WMH entre V+ y V-	110
5.35. Rectas de regresión de la edad de conversión y del tiempo de conversión estimadas con Leaspy	111
5.36. Rectas de regresión de la edad de conversión y del tiempo de conversión estimadas con RPDPM	111
5.37. Distribución de la reserva temporal en pacientes sCU, pCU y MCI estimada mediante Leaspy	112

5.38. Distribución de la reserva temporal en pacientes sCU, pCU y MCI estimada mediante RPDPM	112
5.39. Gráficas del modelo Leaspy. (a) Con CSF. (b) Con WMH.	113
5.40. Gráficas del modelo RPDPM. (a) Con CSF. (b) Con WMH.	114
6.1. Histogramas obtenidos en el experimento de Maillard[42]	116
6.2. Histogramas sobre la distribución del volumen total de WMH tanto en valores crudos (izquierda) como transformados a logaritmo natural (derecha) para las cohortes ADNI2/GO y ADNI3.	117
6.3. Gráficos violín obtenidos en el experimento de Maillard[42]	117
6.4. Distribución de volúmenes logarítmicos de WMH en ADNI2/GO y ADNI3 diferenciando según el estado cognitivo CN, MCI y Dementia.	117
6.5. Histogramas obtenidos en el experimento de Maillard[42]	118
6.6. Histogramas sobre la distribución del volumen total de WMH tanto en valores crudos (izquierda) como transformados a logaritmo natural (derecha) para las cohortes UDS1-2 y UDS3.	119
6.7. Gráficos violín obtenidos en el experimento de Maillard[42]	119
6.8. Distribución de volúmenes logarítmicos de WMH en UDS1-2 y UDS3 diferenciando según el estado cognitivo CN, MCI y Dementia.	119
B.1. Progresión típica de la enfermedad de Alzheimer[29]	134
B.2. Efectos de copatologías en la progresión de la enfermedad de Alzheimer[29]	135
B.3. Efecto de la reserva cognitiva en la progresión de la enfermedad de Alzheimer[29]	135
G.1. Resumen del informe de similitud de Turnitin	151

Índice de tablas

2.1. Orden de afectación de dominios cognitivos por enfermedad	25
5.1. Resumen de medidas clínicas y WMH por cohorte (ADNI2-GO y ADNI3).	59
5.2. Resumen de medidas clínicas y WMH por cohorte (UDS1-2 y UDS3).	62
5.3. Resultados de los grupos CN y MCI en ADNI	65
5.4. Resultados del grupo CN en UDS1-2 y UDS3	68
5.5. Resultados del grupo MCI en UDS1-2 y UDS3	68
5.6. Experimento 1: Grupo CN con biomarcadores CSF	69
5.7. Experimento 1: Grupo CN con biomarcadores CSF y WMH	69
5.8. Experimento 1: Características por subgrupos A- V_{\pm} del grupo CN y p-valores	70
5.9. Experimento 1: Características por subgrupos A+ V_{\pm} del grupo CN y p-valores	70
5.10. Experimento 1: Grupo MCI con biomarcadores CSF	71
5.11. Experimento 1: Grupo MCI con biomarcadores CSF y WMH	71
5.12. Experimento 1: Características por subgrupos A- V_{\pm} del grupo MCI y p-valores	72
5.13. Experimento 1: Características por subgrupos A+ V_{\pm} del grupo MCI y p-valores	72
5.14. Experimento 2: Grupo CN con biomarcadores CSF	73
5.15. Experimento 2: Grupo CN con biomarcadores CSF y WMH	73
5.16. Experimento 2: Características por subgrupos A- V_{\pm} del grupo CN y p-valores	74
5.17. Experimento 2: Características por subgrupos A+ V_{\pm} del grupo CN y p-valor	74
5.18. Experimento 2: Grupo MCI con biomarcadores CSF	75
5.19. Experimento 2: Grupo MCI con biomarcadores CSF y WMH	75
5.20. Experimento 2: Características por subgrupos A- V_{\pm} del grupo MCI y p-valores	76
5.21. Experimento 2: Características por subgrupos A+ V_{\pm} del grupo MCI y p-valor	76
5.22. Grupo CN para UDS1-2: población general	77
5.23. Grupo CN para UDS1-2: población con WMH válido	77
5.24. Grupo CN para UDS1-2: población con WMH válido por grupos V+ y V-	78
5.25. Grupo MCI para UDS1-2: población general	78
5.26. Grupo MCI para UDS1-2: población con WMH válido	79

5.27. Grupo MCI para UDS1-2: población con WMH válido por grupos V+ y V- y p-valor	79
5.28. Grupo CN para UDS3: población general	80
5.29. Grupo CN UDS3: población con CSF válido	80
5.30. Grupo CN UDS3: CSF válido por grupos A+ y A- y p-valor	81
5.31. Grupo CN UDS3: población con WMH válido	81
5.32. Grupo CN UDS3: WMH válido por grupos V+ y V- y p-valor	82
5.33. Grupo CN para UDS3: población con CSF+WMH válido	82
5.34. Grupo CN para UDS3: CSF+WMH por grupos A+ y A-	83
5.35. Grupo Cn para UDS3: CSF+WMH por grupos V+ y V-	83
5.36. Análisis de sinergia A±V: distribución general	83
5.37. Grupo A- UDS3: comparación entre V- y V+	84
5.38. Grupo A+ para UDS3: comparación entre V- y V+	84
5.39. Análisis de sinergia A±V: p-valores	84
5.40. Grupo MCI para UDS3: población total	85
5.41. Grupo MCI para UDS3: población con CSF válido	85
5.42. Grupo MCI para UDS3: CSF válido por grupos A+ y A- y p-valores .	86
5.43. Grupo MCI para UDS3: población con WMH válido	86
5.44. Grupo MCI para UDS3: WMH válido por grupos V+ y V- y p-valor .	87
5.45. Grupo MCI para UDS3: población con CSF+WMH válido	87
5.46. Grupo MCI para UDS3: CSF+WMH por grupos A+ y A- y p-valor .	88
5.47. Grupo MCI para UDS3: CSF+WMH por grupos V+ y V- y p-valor .	88
5.48. Análisis de sinergia A±V en MCI: distribución general	88
5.49. Grupo MCI A- para UDS3: comparación entre V- y V+ y pvalor . . .	89
5.50. Tabla 1: Características demográficas y clínicas de ADNI en la visita más reciente del estudio	89
5.51. Tabla 3: Características demográficas y clínicas de NACC de pacientes con edad basal mayor o igual a 60 en la visita más reciente del estudio	90
5.52. Experimento 1: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el grupo CN	91
5.53. Experimento 1: Resultados del grupo CN con datos de CSF	92
5.54. Experimento 1: Resultados del grupo CN con datos de CSF y WMH .	93
5.55. Experimento 1: Resultados del subgrupo CN A- con datos de CSF y WMH	94
5.56. Experimento 1: Resultados del subgrupo CN A+ con datos de CSF y WMH	94
5.57. Experimento 1: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el grupo MCI	95
5.58. Experimento 1: Resultados del grupo MCI con datos de CSF	96
5.59. Experimento 1: Resultados del grupo MCI con datos de CSF y WMH	97
5.60. Experimento 1: Resultados del subgrupo MCI A- con datos de CSF y WMH	98
5.61. Experimento 1: Resultados del subgrupo MCI A+ con datos de CSF y WMH	98
5.62. Experimento 2: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el grupo CU	99
5.63. Experimento 2: Resultados del grupo CN con datos de biomarcadores de CSF	100

5.64. Experimento 2: Resultados del grupo CN con datos de CSF y WMH .	101
5.65. Experimento 2: Resultados del subgrupo A- CN con datos de CSF y WMH	102
5.66. Experimento 2: Resultados del subgrupo CN A+ con datos de CSF y WMH	102
5.67. Experimento 2: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el gru- po MCI	103
5.68. Experimento 2: Resultados del grupo MCI con datos de CSF	104
5.69. Experimento 2: Resultados del grupo MCI con datos de CSF y WMH	105
5.70. Experimento 2: Resultados del subgrupo A- MCI con datos de CSF y WMH	106
5.71. Experimento 2: Resultados del subgrupo A+ MCI con datos de CSF y WMH	106
5.72. Experimento 3: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el gru- po CN	107
5.73. Experimento 3: Resultados para el grupo CN con datos de WMH . .	108
5.74. Experimento 3: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el gru- po MCI	109
5.75. Experimento 3: Resultados para el grupo MCI con datos de WMH . .	109
5.76. Resultados del modelo Leaspy	110
5.77. Resultados del modelo RPDPM	111
5.78. Resultados del modelo Leaspy	111
5.79. Resultados del modelo RPDPM	112
5.80. Resultados del modelo Leaspy con CSF	113
5.81. Resultados del modelo Leaspy con WMH	113
5.82. Resultados del modelo RPDPM con CSF	114
5.83. Resultados del modelo RPDPM con WMH	114
6.1. Comparación de medias y desviaciones estándar entre el experimen- to de Maillard y su reproducción en este informe para las cohortes ADNI2/GO y ADNI3.	116
6.2. Comparación de medias y desviaciones estándar entre el experimento de Maillard y su reproducción en este informe.	118
6.3. Comparación UDS3 frente ADNI por grupo diagnóstico	121

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación del proyecto

El vivir más años que antiguamente ha llevado a la aparición de las enfermedades neurodegenerativas. La principal causa de éstas es el envejecimiento, definido como la pérdida progresiva e inevitable de la vitalidad. Factores también influyentes son la genética, el ambiente y el estilo de vida. Entre ellas destacan las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, ELA y Huntington. Todas ellas se basan en la acumulación de proteínas mal plegadas que provocan la muerte neuronal. La inexistencia de una cura y su gran incidencia en la población, hacen necesaria la investigación de nuevas terapias y métodos de diagnóstico precoz.

En concreto, la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) es la enfermedad neurodegenerativa más común siendo la séptima causa de muerte a nivel mundial. Aparece por el depósito de proteína beta amiloide (placas seniles alrededor de los axones de las neuronas) y almacenamiento de proteína tau (ovillos neurofibrilares dentro del cuerpo de la neurona). Suele ser de origen esporádico, pero hay factores genéticos que favorecen la predisposición. Debido a esta enfermedad, el cerebro disminuye su volumen, la corteza cerebral adelgaza y los ventrículos se dilatan. En cuanto a las manifestaciones clínicas, primero se empieza a perder la memoria y después aparecen los trastornos en el resto de dominios cognitivos. La desorientación, apatía, agresividad y alucinaciones visuales también pertenecen a los síntomas de esta enfermedad. Respecto al diagnóstico, se puede realizar una punción lumbar para estudiar biomarcadores como la cantidad de proteínas tau y beta amiloide en líquido cefalorraquídeo. La resonancia nuclear magnética es la prueba más realizada, pero no es útil para diferenciar la AD de otros tipos de demencia.

El diagnóstico diferencial entre la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Vasculare (Vascular Dementia, VD) representa un desafío clínico crítico debido a la superposición sintomática y la frecuente comorbilidad. La correcta distinción es, sin embargo, esencial para orientar tratamientos específicos y mejorar el pronóstico de los pacientes.

1.2. Impacto social y económico

Las demencias representan una carga sanitaria crítica mundial debido al envejecimiento poblacional. Afectan actualmente a aproximadamente 55 millones de personas y se prevé un aumento a 152 millones para 2050. La enfermedad de Alzheimer constituye el 60-70 % de estos casos, seguida por la demencia vascular (15-20 %) [62]. Ambas generan costes anuales superiores a 1.300.000 millones de dólares a nivel global. [73]

Los costes se dividen en:

- **Costes directos:** atención médica y fármacos, aumentan con las etapas avanzadas de la demencia.
- **Costes indirectos:** pérdida de productividad laboral de pacientes y cuidadores.
- **Costes intangibles:** sufrimiento emocional de familias.

En España, el 87 % de pacientes reciben cuidados familiares informales, lo que evidencia la necesidad de un mayor apoyo público [19]. Esta situación agrava hospitalizaciones evitables y dependencia familiar.

La creciente prevalencia de AD y VD, junto con su complejidad diagnóstica diferencial, subraya la urgencia de avanzar en métodos de detección precoz y precisa.

1.3. Objetivos

Los objetivos perseguidos en este proyecto han sido:

- Desarrollar y validar un modelo de diagnóstico diferencial entre la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Vascular, integrando el análisis de biomarcadores mediante Inteligencia Artificial con un marco de evaluación metrológica que garantice la robustez y confiabilidad de los resultados.
- Identificar y sistematizar los biomarcadores de neuroimagen y fluidos biológicos más relevantes para la distinción entre AD y VD, mediante una revisión bibliográfica crítica.
- Diseñar y/o implementar un modelo de IA que utilice dichos biomarcadores para realizar el diagnóstico diferencial.
- Evaluar metrológicamente los biomarcadores utilizados, analizando su precisión, exactitud, valores de referencia y las principales fuentes de incertidumbre asociadas a su medición.
- Cuantificar la influencia de la variabilidad metrológica de los biomarcadores en el rendimiento y la estabilidad del modelo de IA.

1.4. Materiales utilizados

Para el análisis de biomarcadores se han empleado datos de dos cohortes principales: la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) y el Centro Nacional de Coordinación del Alzheimer (National Alzheimer's Coordinating Center, NACC). El estudio comparativo de ambas ha permitido evaluar su representatividad y fiabilidad muestral. Este procedimiento requirió un proceso riguroso de armonización de datos para garantizar su comparabilidad.

1.5. Estructura del documento

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

- Capítulo 1: Introducción. Se presenta el contexto del proyecto, objetivos principales y estructura general del trabajo.
- Capítulo 2: Estado del arte. Se revisan los artículos y estudios previos que constituyen la base científica del proyecto.
- Capítulo 3: Materiales. Se describen las bases de datos, herramientas y lenguajes de programación empleados.
- Capítulo 4 : Métodos. Se detallan los métodos estadísticos y el algoritmo desarrollado.
- Capítulo 5: Resultados. Se presentan los resultados obtenidos en cada parte del proyecto.
- Capítulo 6: Discusiones. Se analizan los resultados, se comparan con la literatura existente, se discuten limitaciones y trabajos futuros y se resumen las conclusiones finales.
- Apéndices: Se incluye información técnica detallada para mejorar la comprensión de aspectos clave del proyecto.

Capítulo 2

Estado del arte

Este capítulo presenta la revisión de la literatura científica que ha aportado los conocimientos esenciales para el desarrollo de este proyecto. También se destaca la influencia particular de cada fuente sobre el trabajo.

2.1. Fundamentos conceptuales

2.1.1. Marco de investigación NIA-AA: definición biológica de la enfermedad de Alzheimer [31]

La enfermedad de Alzheimer se definió inicialmente como una entidad clínico-patológica. Esta definición se basaba en los síntomas y se confirmaba mediante autopsias post mortem. La necesidad de tratamientos dirigidos a objetivos biológicos impulsó una definición basada en procesos neuropatológicos detectables in vivo. En 2011, el National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) propusieron guías que dividían la enfermedad en tres etapas clínicas y definían biomarcadores asociados a cada fase. El marco de 2018 redefine la enfermedad de Alzheimer a partir de procesos patológicos subyacentes. Los procesos son detectables in vivo mediante biomarcadores agrupados en el sistema AT(N). Este enfoque entiende la enfermedad de Alzheimer como un proceso biológico continuo. No depende de la aparición de síntomas para su definición. Su objetivo es unificar el lenguaje científico y facilitar la comparación de hipótesis en la investigación.

El marco se basa en tres biomarcadores medidos in vivo mediante técnicas de neuroimagen y análisis de líquido cefalorraquídeo (Cerebrospinal Fluid, CSF). Estos biomarcadores representan procesos neuropatológicos característicos. Se agrupan en el sistema AT(N): depósito de β -amiloide (A), tau patológica (T) y neurodegeneración o lesión neuronal (N). Las técnicas de neuroimagen incluyen tomografía por emisión de positrones (PET) con trazadores específicos de amiloide y tau (con el ligando flortaucipir). También se emplea resonancia magnética para evaluar la atrofia cerebral. El análisis de CSF mide concentraciones de proteínas clave, como A β 42, tau total y tau fosforilada.

El sistema AT(N) clasifica a los participantes en función de la normalidad o anormalidad de los biomarcadores A, T y N. A partir de esta clasificación, crea perfiles biológicos de la enfermedad sin un orden temporal establecido. Estos perfiles

se combinan con la evaluación independiente de la gravedad cognitiva. Ésta se mide mediante categorías clínicas tradicionales: cognitivamente no afectado, deterioro cognitivo leve y demencia. También se pueden usar escalas numéricas que indican las etapas de la enfermedad. Este enfoque es útil en estudios observacionales longitudinales y en ensayos clínicos. Permite analizar la interacción entre biomarcadores, síntomas clínicos y evolución de la enfermedad de Alzheimer.

El sistema AT(N) identifica tres perfiles principales en los individuos evaluados:

- Individuos con biomarcadores normales.
- Individuos dentro del continuo de Alzheimer, subdivididos en:
 - Cambio patológico: presentan alteraciones en amiloide (A) pero sin evidencia completa de la enfermedad.
 - Enfermedad definida: muestran alteraciones tanto en amiloide (A) como en tau (T).
- Individuos con patología no relacionada con Alzheimer, denominados SNAP (Suspected Non-Alzheimer Pathophysiology).

Diversos estudios demuestran que, a mayor número de grupos de biomarcadores alterados, más avanzada es la etapa patológica. La presencia simultánea de biomarcadores A y T o N se relaciona con una progresión más rápida de deterioro cognitivo. Adicionalmente, se ha observado que la acumulación de beta amiloide cerebral tiende a aumentar con la edad. Puede aparecer hasta quince años antes de los primeros síntomas visibles. Este marco facilita la estandarización y la comparación entre estudios. Permite clasificar con mayor precisión los estados biológicos y clínicos de la enfermedad. Además, subraya la importancia de evaluar simultáneamente varios biomarcadores para optimizar la detección precoz y la correcta caracterización del estado patológico. Todo esto contribuye a un mejor conocimiento sobre la progresión y naturaleza de la enfermedad de Alzheimer.

El sistema AT(N) es una herramienta flexible y adaptable. Permite la incorporación futura de nuevos biomarcadores (como la carga vascular) y contempla la heterogeneidad biológica de la enfermedad. Esto posibilita clasificar incluso a personas que no presentan alteraciones típicas de la EA.

En cuanto a metodologías, se hace una distinción relevante entre las técnicas empleadas para medir los biomarcadores. Para detectar tau en fases iniciales, se recomienda analizar el líquido cefalorraquídeo (CSF), ya que en el PET no es visible en etapas tempranas. Por su parte, el PET de amiloide es útil para conocer la cantidad y distribución de placas en el cerebro. Sin embargo, ningún biomarcador in vivo alcanza la sensibilidad de un análisis post mortem. Un PET amiloide negativo no descarta completamente la presencia de esta proteína en el tejido cerebral.

Es fundamental diferenciar entre tau total (T-tau) y tau fosforilada (P-tau). La

T-tau refleja el daño neuronal global. Puede estar aumentada en varias enfermedades neurodegenerativas, no solo en Alzheimer. En cambio, la P-tau indica específicamente la formación anormal de tau típica del Alzheimer, presente en los ovillos neurofibrilares. Por esta razón, el marco NIA-AA considera solo la P-tau como un marcador específico de lesión neuronal en esta enfermedad.

Por último, persiste el debate sobre los estudios sin biomarcadores ya que estos no están disponibles para toda la población debido a su alto costo. Las investigaciones basadas solo en criterios clínicos siguen siendo útiles para identificar factores de riesgo. Sin embargo, no permiten detectar el Alzheimer en fases preclínicas. Por esta razón, el futuro debe centrarse en desarrollar técnicas menos invasivas y más económicas. Se buscan biomarcadores en sangre o saliva que permitan realizar cribados. Así se pueden seleccionar las personas que realmente necesitan pruebas más complejas y costosas.

Aportación al trabajo

El marco AT(N) de Jack et al. (2018)[31] redefine el Alzheimer como un proceso continuo en lugar de etapas aisladas, permitiendo la evaluación de los pacientes según su evolución temporal mediante biomarcadores ATN y posible incorporación de otros como la carga vascular. Esta clasificación proporciona la base teórica para análisis predictivos que integran perfiles AT(N)+ en el diagnóstico diferencial de demencias.

2.1.2. Deterioro Cognitivo Leve: Diagnóstico y Subtipos [10]

El deterioro cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment , MCI) representa una etapa intermedia entre el funcionamiento cognitivo normal y la demencia. Puede ser causado por diversas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, el Parkinson y el deterioro cognitivo vascular. Aunque existen distintos criterios y definiciones que dificultan un diagnóstico uniforme, todos coinciden en la presencia de un declive cognitivo tanto subjetivo como objetivo, junto con una preservación relativa de las actividades diarias. Además, se reconocen cuatro subtipos de MCI que facilitan la identificación de la probable enfermedad subyacente y permiten adaptar las estrategias para disminuir el riesgo de progresión a demencia. El MCI es fundamental para comprender la evolución natural de las enfermedades neurodegenerativas y para detectar precozmente posibles avances hacia la demencia. Esto abre la puerta al estudio y desarrollo de tratamientos potenciales.

El diagnóstico de MCI se realiza recopilando información mediante un examen psicométrico, una entrevista del médico y la historia de un informante. Se puede tratar de pruebas simples o baterías neuropsicológicas completas que tengan en cuenta todos los dominios cognitivos. Éstos son la memoria, la atención, el lenguaje, las funciones ejecutivas y las visuoespaciales, explicados detalladamente más adelante.

Han ido apareciendo diferentes criterios, empezando por el de Petersen (Clínica Mayo), siguiendo con el de Winblad y acabando con el manual DSM-5. También

existen instituciones como el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer de Estados Unidos que investigan el diagnóstico de MCI. Cada uno establece diferentes umbrales y definiciones.

Como se indica anteriormente, el diagnóstico clínico de MCI se basa en tres aspectos fundamentales. Por un lado, está el deterioro cognitivo subjetivo. Consiste en reportar una alteración en cualquier dominio cognitivo ya sea por parte del paciente, por un familiar o por el médico. Se sigue con el deterioro cognitivo objetivo. Se asigna mediante el rendimiento desviado por debajo del promedio esperado en pruebas neuropsicológicas estandarizadas. Los límites varían según el criterio empleado, algunos ni siquiera establecen uno fijo. Por último, se evalúa la capacidad funcional para realizar actividades de la vida diaria. Durante el MCI, la persona sigue siendo independiente para realizar estas tareas. No obstante, pueden presentar ligeras dificultades que hacen que las actividades más complejas e instrumentales resulten más complicadas.

Hay criterios de exclusión de diagnósticos alternativos como la demencia, el delirio o trastornos psiquiátricos graves.

Según Winblad [72], hay cuatro subtipos de declive cognitivo leve dependiendo de si hay alteraciones en la memoria o no, y de si otros dominios están afectados. Son los siguientes:

- Amnésico de un solo dominio.
- Amnésico de múltiples dominios.
- No amnésico de un solo dominio.
- No amnésico de múltiples dominios.

La utilidad de este sistema es poder predecir hacia qué enfermedad tiene más riesgo de evolucionar el paciente.

La diversidad en los criterios de diagnóstico conlleva a una variabilidad en el pronóstico. Los criterios actuales incluyen a personas que no llegan a desarrollar demencia y a otras que incluso vuelven a un estado cognitivo normal [36]. Actualmente se combinan con pruebas de laboratorio (biomarcadores) para saber con mayor certeza la causa de los síntomas y poder diferenciar la enfermedad neurodegenerativa causante. Por otro lado, cuanto más detallados sean los exámenes neuropsicológicos, mejor predicción de progresión a demencia se podrá realizar.

Además, grupos especialistas han definido reglas específicas para diagnosticar el MCI en diferentes enfermedades como en la demencia con Cuerpos de Lewy [43] y Parkinson [41]. De especial interés es el deterioro cognitivo vascular [25]. En él no se incluye el deterioro cognitivo subjetivo ni hay umbrales específicos para el objetivo. Basta con haber declive en al menos un dominio cognitivo respecto a un nivel previo. Se basa en los cuatro casos del modelo Winblad anteriormente descrito. Importante

destacar que en los problemas vasculares la memoria no está siempre dañada. Hay dos niveles:

-MCI vascular probable: cuando existe una conexión clara en el tiempo entre un accidente vascular y el comienzo de los problemas cognitivos. No debe haber antecedentes de un deterioro cognitivo gradual que sugiera otra enfermedad neurodegenerativa.

-MCI vascular posible: cuando hay problemas cognitivos y evidencia de daño en los vasos sanguíneos del cerebro, pero no está clara su relación. Se aplica cuando hay indicios de enfermedades neurodegenerativas o problemas médicos adicionales que dificultan confirmar la causa del deterioro.

El MCI es una herramienta muy útil para identificar a pacientes en fases tempranas de neurodegeneración, antes de que aparezcan síntomas evidentes. Sin embargo, la falta de criterios uniformes dificulta el diagnóstico precoz y la comparación de resultados.

Para realizar un diagnóstico lo más preciso posible, la realización de pruebas neuropsicológicas completas es esencial. Así como la recogida de información a través de personas cercanas al paciente.

Por otro lado, la clasificación de Winblad en cuatro subtipos cognitivos ayuda a evaluar mejor el riesgo de progresión y a orientar el tratamiento. Por ejemplo, personas con tipo amnésico tienen más probabilidades de avanzar hacia Alzheimer. En cambio, las derivadas al Parkinson suelen pertenecer al grupo no amnésico de un solo dominio.

La evaluación funcional del paciente es esencial para no confundir el MCI con un caso de demencia. También se debe asegurar que los síntomas del MCI no son causados por otros aspectos como el delirio o enfermedades mentales como la depresión grave o esquizofrenia.

Por último, resaltar que el deterioro cognitivo leve es muy útil para facilitar el pronóstico e implementar un tratamiento más adecuado, pudiendo retrasar la aparición de demencia.[10]

Aportación al trabajo

La clasificación de subtipos MCI de Bradfield (2023) [31] permite la evaluación neuropsicológica diferencial entre patrones de Alzheimer (memoria) y deterioro vascular (ejecutivas).

2.1.3. Identificación de subtipos de deterioro cognitivo leve que predicen la conversión a enfermedad de Alzheimer [35]

El deterioro cognitivo leve es un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. No todas las personas con MCI evolucionan a la enfermedad de Alzheimer. Esto indica una heterogeneidad biológica y pronóstica significativa. El

objetivo de este estudio es identificar subtipos específicos de MCI. Para ello se realiza el análisis de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, imágenes de resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI) cerebral, genética (genotipo APOE) y edad. El reconocimiento temprano de estos subtipos puede mejorar la predicción y el manejo clínico.

Se emplearon los datos de ADNI, una asociación público-privada con una muestra extensa que incluye participantes cognitivamente sanos (Cognitively Normal, CN), con MCI y con AD.[45]. Utilizaron los siguientes datos:

- Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo: $A\beta(1-42)$, tau total, tau fosforilada, la razón $t\text{Tau}/A\beta(1-42)$ y la razón $p\text{Tau}/A\beta(1-42)$.
- Marcadores de volumen cerebral por resonancia magnética: volumen cerebral total, ventricular, hipocampal, corteza entorrinal y de hiperintensidades de sustancia blanca.[32]
- Genotipo APOE con análisis de sangre, considerando la presencia del alelo $\epsilon 4$ como factor de riesgo para Alzheimer.

Se aplicó el modelo de Aprendizaje de Mezclas Heterogéneas (Heterogeneous Mixture Learning, HML). Genera árboles de decisión para clasificar a los pacientes en subtipos de MCI. Se emplearon los datos anteriormente explicados. El árbol separa a los sujetos según umbrales específicos de variables importantes.

La calidad predictiva del HML se comparó con métodos convencionales como CART y Random Forest. Además, se validó mediante un seguimiento prospectivo para evaluar la conversión futura a demencia.

El modelo HML identificó 5 subgrupos de MCI, diferenciados por genética y neuroimagen:

- El primer nodo separa a los individuos según la presencia o ausencia del alelo APOE $\epsilon 4$.
- Los no portadores se dividieron según el volumen de la corteza entorrinal.
- Los portadores del alelo $\epsilon 4$ se subdividieron en heterocigotos (un alelo $\epsilon 4$) y homocigotos (ambos alelos $\epsilon 4$).
- Los heterocigotos se dividieron según el volumen de los ventrículos cerebrales.

El subtipo con mayor daño estructural y carga genética evidenció el mayor riesgo de desarrollar Alzheimer. El rendimiento predictivo del árbol superó el de modelos clásicos y es fácil de interpretar. Los análisis cognitivos mostraron diferencias entre subgrupos:

- El subtipo 2, obtuvo mejor puntuación en memoria, lenguaje y función ejecuti-

va. Tuvo un deterioro más lento.

- El subtipo 5 tuvo un deterioro cognitivo más rápido y severo.

- Por su parte, las puntuaciones del grupo 1 disminuyeron más lentamente que en 3, 4 y 5, sobretodo en memoria y función ejecutiva.

Estos resultados muestran que la velocidad del deterioro cognitivo depende del subtipo. A demás, los subtipos con mayor compromiso cognitivo evidenciaron una mayor activación de marcadores neuronales e inflamatorios.

Esta clasificación reconoce la heterogeneidad biológica y clínica del deterioro cognitivo leve. Muestra que no todos los pacientes evolucionan necesariamente hacia la enfermedad de Alzheimer. Este modelo se construye con datos de resonancia magnética cerebral y genotipo APOE ϵ 4. Es sencillo, preciso y no utiliza técnicas invasivas, como la punción lumbar.

Los resultados confirman que, solo con estos biomarcadores, se puede anticipar el riesgo de conversión a Alzheimer. Así se optimiza la selección de candidatos ideales para ensayos o intervenciones clínicas tempranas.

En el análisis de subtipos, los pacientes con MCI se agruparon en tres categorías según su riesgo y patrón de conversión a Alzheimer:

- Sujetos con MCI con bajas tasas de conversión (subtipo 2), con características similares a las de sujetos cognitivamente normales.

- Sujetos con tasas de conversión moderadas (subtipos 1, 3 y 4).

- Sujetos con altas tasas de conversión (subtipo 5), con perfiles similares a los pacientes con demencia por AD.

Esta agrupación permite adaptar intervenciones y diseñar seguimientos personalizados.

Aportación al trabajo

Kikuchi et al. (2022) [35] demuestra que la integración multimodal de biomarcadores como $A\beta$ 42, p-tau, volúmenes cerebrales y APOE mejora significativamente la predicción de conversión de MCI a Alzheimer. Valida el enfoque de combinación de datos heterogéneos empleado en este proyecto.

2.1.4. Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo de Alzheimer: concordancia con PET de amiloide- β y predicción de la progresión clínica [28]

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación de beta-amiloide ($A\beta$) en placas neuríticas y la presencia de proteína tau anormalmente fosforilada formando ovillos neurofibrilares. También se observa pérdida neuronal y sináptica

que contribuye al deterioro cognitivo. Actualmente, no existe cura. Los tratamientos disponibles solo alivian los síntomas. Por ello, se están desarrollando terapias modificadoras (más efectivas en etapas tempranas) haciendo esencial un diagnóstico precoz y preciso. El diagnóstico clínico puede confirmarse solo post mortem. Sin embargo, varios estudios afirman que son necesarios biomarcadores para mejorar la precisión y detección temprana.

Los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo incluyen $A\beta_{42}$, tau total (tTau) y tau fosforilada (pTau). La tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography, PET) de amiloide es la única técnica aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. Sin embargo, está limitada por costo y radiación. Para resolver este problema, Roche Diagnostics ha desarrollado ensayos automatizados Elecsys que miden estos biomarcadores en CSF con mayor consistencia interlaboratorio, mejorando su aplicabilidad[7]. El objetivo es evaluar si Elecsys puede establecer puntos de corte globales y predecir la progresión clínica.

El estudio fue diseñado en tres fases principales utilizando dos cohortes independientes: BioFINDER (Suecia) y ADNI (Estados Unidos).

- En la primera fase, se establecieron valores de corte para los biomarcadores en CSF de la cohorte BioFINDER. Se compararon con los resultados de PET de amiloide- β para evaluar su concordancia.

- En la segunda fase, muestras de los mismos pacientes fueron procesadas con dos protocolos diferentes (BioFINDER y ADNI). Esto se realizó para calcular un factor de ajuste que permitiese transferir los puntos de corte entre los estudios corrigiendo las diferencias metodológicas.

- En la tercera fase, los valores ajustados se aplicaron en la cohorte ADNI para validar su coincidencia con los de PET. Además se evaluó la capacidad predictiva de los biomarcadores sobre la progresión clínica en pacientes con deterioro cognitivo leve.

Para la obtención de PET, BioFINDER utilizó [18F] flutemetamol PET y ADNI [18F] florbetapir PET. Fueron evaluadas por tres lectores independientes. Se clasificaron como positivo o negativo para amiloide. Se calcularon valores de Cociente de Captación Estandarizado (Standardized Uptake Value Ratio, SUVR) en regiones corticales, con el SUVR global representando la media regional.

El CSF se obtuvo mediante punciones lumbares siguiendo protocolos propios de cada cohorte. Las muestras fueron analizadas con inmunoensayos Elecsys β -amyloid(1-42), pTau(181) y tTau en analizadores automáticos cobas e 601 de Roche.

Se establecieron valores límite para los biomarcadores en CSF que coincidieran con los resultados de PET en BioFINDER. Tanto los niveles de $A\beta_{42}$ como las proporciones pTau/ $A\beta_{42}$ y tTau/ $A\beta_{42}$ diferenciaron eficazmente pacientes con PET positivo y negativo.

Al comparar los dos protocolos, se observó que los niveles absolutos de $A\beta_{42}$ variaron aproximadamente un 24 %, mientras que pTau y tTau mostraron diferencias mínimas (1–3 %). Utilizando un factor de ajuste, se definieron nuevos puntos de corte:

- $A\beta_{42}$: 880 pg/mL
- pTau/ $A\beta_{42}$: 0.028
- tTau/ $A\beta_{42}$: 0.33

Estos valores ajustados demostraron una precisión del 84-90 % en la discriminación entre PET positivo y negativo en la cohorte ADNI. Las proporciones tau/ $A\beta_{42}$ fueron mejores que la medición aislada de $A\beta_{42}$ (igual que en BioFINDER)[57]. Finalmente, en pacientes con MCI del estudio ADNI, los biomarcadores predijeron la progresión clínica con pacientes "positivos" mostrando un deterioro cognitivo y funcional más rápido que los "negativos".

El estudio evidenció que los biomarcadores en CSF obtenidos con los ensayos Elecsys proporcionan resultados comparables a PET amiloide en dos cohortes independientes. Se destaca su potencial para un diagnóstico precoz, fiable y homogéneo. La capacidad pronóstica observada en pacientes con MCI sugiere que estos biomarcadores pueden ser útiles para identificar individuos con mayor riesgo de progresión clínica. Se resalta además la ventaja de utilizar las proporciones tau/ $A\beta_{42}$, que reflejan dos procesos patológicos y etapas distintas de la enfermedad ($A\beta$ cambia antes que tau).

Aportación al trabajo

Hansson (2018) [28] valida en ADNI el punto de corte pTau/ $A\beta_{42}$ de 0.028 (con 84-90 % de precisión frente a PET) como predictor robusto de progresión de MCI a Alzheimer, proporcionando los umbrales CSF estandarizados que este trabajo emplea [28].

2.1.5. Criterios revisados para el diagnóstico y la clasificación de la enfermedad de Alzheimer [29]

En 2011 [59], el NIA y la AA definieron un marco diagnóstico basado en las fases preclínica, deterioro cognitivo leve y demencia. En 2018 [31], este marco evolucionó hacia un enfoque biológico mediante el sistema AT(N). Se basaba en biomarcadores específicos de amiloide, tau y neurodegeneración, ya que la evaluación clínica no basta para diagnosticar AD. En 2024, se actualiza el marco para integrar nuevos biomarcadores (inflamación, daño vascular, alfa-sinucleína). Esto se debió a tres avances principales: se empezaron a probar tratamientos que atacaban directamente a la proteína amiloide, se desarrollaron biomarcadores en sangre y la demostración de que los métodos para medir biomarcadores no siempre pueden ser intercambiables.

Se analizaron los biomarcadores mediante técnicas de neuroimagen. Se incluyó PET para amiloide y tau, y resonancia magnética. También se estudiaron mues-

tras de líquido cefalorraquídeo y sangre. En CSF se evaluaron proteínas clave como tau fosforilada y beta amiloide. En sangre, se prestó atención a biomarcadores relacionados con la tau fosforilada, inflamación, inmunidad (GFAP), daño vascular y alfa-sinucleína.

Se clasificaron los biomarcadores en tres grupos principales:

- Biomarcadores centrales de la AD: reflejan directamente los cambios patológicos característicos de la enfermedad.

Core 1: Alteraciones tempranas, suficientes para diagnosticar EA incluso en personas asintomáticas.

Core 2: Alteraciones tardías cercanas al inicio de síntomas. No se usan para diagnóstico por sí solos, sino para evaluar severidad y pronóstico.

- Biomarcadores de procesos no específicos: están presentes en otras enfermedades neurológicas. Incluyen biomarcadores de neurodegeneración (N) e inflamación/inmunidad (I).

- Biomarcadores de copatologías frecuentes no-Alzheimer: incluyen biomarcadores de daño vascular (V) y alfa-sinucleína (S), para detectar patologías mixtas.

Se analizaron las diferencias entre biomarcadores de imagen (PET y resonancia magnética) y de fluidos (CSF y sangre). Se estudió en qué contextos cada tipo es más sensible y preciso. Se emplea un enfoque combinado que une la evaluación biológica mediante biomarcadores con la evaluación clínica.

Los biomarcadores Core 1 son esenciales para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer, incluso antes de que se manifiesten los primeros síntomas. Entre ellos, la proteína p-tau217 plasmática, la medición de p-tau en líquido cefalorraquídeo y la tomografía por emisión de positrones para amiloide destacan por su alta sensibilidad y especificidad. Reflejan la presencia del daño neuropatológico característico de la enfermedad. Por su parte, los biomarcadores Core 2, que incluyen otras formas de tau y el PET de tau, emergen en etapas más avanzadas. Son clave para evaluar la gravedad y predecir la progresión clínica del Alzheimer. Para mejorar la evaluación, la categoría tau se subdivide en T1 y T2. T1 comprende los fragmentos de tau fosforilada de aparición temprana (Core 1). T2 agrupa a los fragmentos asociados a etapas más tardías y severas (Core 2). Esta diferenciación permite un seguimiento más preciso de la evolución biológica de la enfermedad. Además, la incorporación de nuevos biomarcadores relacionados con inflamación (I), daño vascular (V) y alfa-sinucleína (S) facilita la identificación de patologías coexistentes frecuentes. Éstas afectan a la evolución y síntomas de la enfermedad. Así se consigue una caracterización más integral del paciente. En cuanto a las técnicas, las imágenes PET ofrecen la ventaja de mostrar la localización y carga del daño cerebral. Los biomarcadores en fluidos permiten percibir procesos biológicos tempranos, como la aparición precoz de tau, que en fases iniciales puede no detectarse en neuroimágenes. Es importante resaltar que la positividad en PET de tau rara

vez ocurre sin la presencia previa de amiloide, y cuando se detecta, habitualmente se asocia con neurodegeneración y síntomas clínicos.

El marco actualizado supera las limitaciones de enfoques anteriores que basaban el diagnóstico exclusivamente en síntomas clínicos o en biomarcadores aislados. La integración de biomarcadores no clásicos (inflamatorios, vasculares y de alfa-sinucleína) refleja mejor la naturaleza multifactorial de la enfermedad de Alzheimer. Las copatologías son comunes y afectan significativamente a la evolución clínica. El uso combinado de biomarcadores de imagen y fluidos permite una evaluación biológica más completa y precisa del estado del paciente. Además, la incorporación de sistemas de estadificación tanto biológica como clínica reconoce que ambos avances no siempre ocurren de manera paralela. Así se facilita la comunicación entre investigadores y clínicos. Esto contribuye a la implementación de tratamientos más personalizados y adecuados para cada individuo. Se resalta especialmente el creciente potencial de los biomarcadores plasmáticos, que ofrecen métodos menos invasivos y más accesibles para la aplicación a gran escala. No obstante, hay desafíos importantes, como la necesidad de estandarizar técnicas y diversificar las cohortes poblacionales para asegurar aplicabilidad universal. Por último, las terapias dirigidas contra la proteína amiloide logran revertir los biomarcadores de amiloide hacia valores negativos. Sin embargo, la enfermedad biológica subyacente no se elimina completamente. Además, se han observado efectos secundarios asociados al tratamiento, como una mayor reducción del volumen cerebral total.

Aportación al trabajo

El marco 2024 [29] incorpora daño vascular (V) al sistema AT(N) y enfatiza la combinación de evaluación clínica con biomarcadores biológicos. Valida el uso de las hiperintensidades blancas como marcador vascular en los análisis de este proyecto.

2.2. Patología vascular y mixta

2.2.1. Hiperintensidades de sustancia blanca en las contribuciones vasculares al deterioro cognitivo y la demencia.[3]

Las hiperintensidades de la sustancia blanca (White Matter Hyperintensities, WMH) son áreas brillantes visibles en resonancias magnéticas cerebrales asociadas a la edad. Se relacionan con un mayor riesgo de padecer deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de los pequeños vasos sanguíneos cerebrales (Small Vessel Disease, SVD). Se correlacionan con alteraciones en la sustancia blanca (formada por axones). Por ejemplo, un aumento de la cantidad de agua, pérdida de mielina y cambios gliales. Sin embargo, también se han observado en personas cognitivamente sanas. Existen diferentes tipos y su causa es multifactorial. Los principales mecanismos son la hipoperfusión, la inflamación y procesos neurodegenerativos como la angiopatía amiloide. Se desconocen muchos aspectos de este indicador, como su significado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y los factores de riesgo exactamente. El estudio de biomarcadores relacionados está en proceso, ya que asociar un déficit cognitivo a las WMH a nivel individual todavía no es factible. Un mayor conocimiento llevará a mejorar las estrategias de prevención o tratamiento de las WMH y

en consecuencia de la demencia asociada.

Para estudiar las WMH se utiliza una combinación de técnicas de neuroimagen y medición de biomarcadores. Las poblaciones estudiadas incluyen personas mayores de 60 años, sanas o con deterioro cognitivo. La principal herramienta son las resonancias magnéticas en unas determinadas frecuencias como la T2 y FLAIR, que permiten observar estas marcas. La imagen por tensor de difusor ayuda a analizar la microestructura de la sustancia blanca. Se utilizan métodos volumétricos para conocer el daño existente. La medición de biomarcadores tanto en líquido cefalorraquídeo como en el plasma ayuda principalmente a diferenciar el daño vascular del de Alzheimer. Por último, se realizan estudios post mortem para evaluar aspectos como la desmielinización o el daño en los axones.

Un aspecto importante en el estudio de las WMH es clasificarlas según sus tipos, distinguiendo hasta ahora las periventriculares y las profundas o subcorticales. Estudios longitudinales evalúan su progresión asociándola con empeoramiento clínico. Se relacionan con una reducción de la velocidad de procesamiento de la información y de las funciones ejecutivas, y déficits de memoria. Por otro lado, se analizan factores de riesgo como la presión arterial, la obesidad abdominal y el tabaquismo.

Los estudios neuropatológicos de WMH han mostrado diferentes hallazgos. El grado de desmielinización es variable, hay gliosis reactiva y pérdida de axones. Hay alteraciones microvasculares como lipohialinosis y alteración de la barrera hematoencefálica. Por otro lado, la localización de las lesiones, la resiliencia del individuo y la reserva cognitiva probablemente influyan en su impacto clínico.

Los factores de riesgo se dividen en no modificables y modificables. Entre los primeros se encuentran la edad avanzada, el género femenino, la raza negra y la presencia del alelo APOE $\epsilon 4$ (todavía en estudio). Como factores de riesgo modificables destaca la hipertensión arterial. La obesidad abdominal, el tabaquismo, marcadores elevados de inflamación en la sangre, deficiencia de vitamina B12 y niveles altos de homocisteína también se encuentran en este grupo.

Su relación con la enfermedad de Alzheimer es uno de los aspectos más llamativos de las WMH. En los casos de inicio tardío, su presencia es muy común. En personas con mutaciones genéticas dominantes que causan Alzheimer, se pueden incluso detectar veinte años antes de la aparición de los síntomas. Esto indica que participan en fases muy tempranas de la enfermedad. La angiopatía amiloide cerebral (frecuente en Alzheimer), también podría contribuir a la formación de WMH mediante inflamación vascular e hipoperfusión crónica.

En cuanto a los biomarcadores, en personas con SVD, hay un aumento en los niveles de NF-L, en la metaloproteinasa 2 y 9, y en la relación albúmina líquido cefalorraquídeo o plasma. Si se combinan estos biomarcadores, con los indicadores de Alzheimer, se podría evaluar cuánto del daño es vascular y cuánto por la patología neurodegenerativa. [70]

Una gran cantidad de WMH se asocia con una menor velocidad de procesamiento

de la información y de las funciones ejecutivas. Predice riesgo de desarrollar demencia, sufrir ictus o incluso de fallecer. También se relacionan con problemas de la marcha y caídas.

Las WMH representan sin duda daño cerebral vascular crónico. La discusión se basa en que se encuentran en un punto medio entre la patología vascular (problemas de circulación) y la neurodegeneración.

El cuidado de la salud vascular es imprescindible para retrasar o reducir los efectos de las enfermedades neurodegenerativas. Esto se demostró en que las lesiones nombradas anteriormente pueden acelerar la manifestación clínica de los síntomas del Alzheimer.

Los desafíos actuales incluyen diferenciar subtipos de WMH, identificar biomarcadores que distingan sus diferentes causas y llevar a cabo ensayos para evaluar fármacos y otras intervenciones que modifiquen su evolución. Por ahora sólo se ha demostrado que el control intensivo de la hipertensión arterial reduce la aparición o progresión de WMH.

Aportación al trabajo

Alber (2019) [3] describe las WMH y las valida como marcador independiente de SVD que acelera síntomas de Alzheimer. La discusión sobre si representan patología Alzheimer o demencia vascular constituye la base del diagnóstico diferencial que desarrolla este trabajo.

2.2.2. Evaluación de la carga vascular en la clasificación AT(N) en personas con Alzheimer y problemas cerebrovasculares. [13]

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación de beta-amiloide (A), proteína tau (T) y neurodegeneración (N). Además, suele coexistir con la enfermedad de pequeños vasos cerebrales. El sistema AT(N) clasifica a las personas según si estos biomarcadores son normales (-) o anormales (+). Establece cuatro categorías principales. Sin embargo, la carga vascular (V) puede ser un factor importante que modifique la evolución cognitiva. Por ello se debe investigar si ésta influye en la distribución y progresión de las categorías del sistema AT(N).

Se seleccionaron 205 participantes que asistieron a la clínica de memoria del Samsung Medical Center en Corea del Sur entre mayo de 2015 y diciembre de 2021. Los participantes se clasificaron en tres grupos:

- Cognitivamente sanos: sin antecedentes médicos que afecten a la función mental y sin deterioro en pruebas cognitivas.
- Deterioro cognitivo leve: con quejas de memoria y resultados bajos en pruebas cognitivas, pero sin problemas para realizar actividades diarias.
- Demencia: según la NIA-AA.

Quedaron excluidos las personas con lesiones cerebrales no vasculares, traumatismos craneales, grandes infartos cerebrales, tumores o demencia de rápida progresión.

Todos los participantes fueron sometidos tanto a pruebas de neuroimagen como a pruebas neuropsicológicas completas.

Para las imágenes PET de amiloide se usaron radiotrazadores FBB o FMM. Las imágenes PET se superpusieron a las imágenes de resonancia magnética cerebral. Se utilizó la escala Centiloid (dcCL), definiendo A+ si se supera 25 dcCL.

Se realizaron las imágenes PET tau con radiotrazador FTP. Se analizaron regiones específicas (Braak III/IV). Se define T+ si se supera el umbral de 1.406 en estas zonas.

En las resonancias magnéticas se mide el volumen del hipocampo como marcador N con secuencias 3D-T1 y FLAIR. Se aplicó K-means para definir un umbral de normalidad y se estableció que valores menores a -0.363 cm^3 se considera N+.

Se clasificaron los perfiles con los biomarcadores AT(N) en cuatro categorías:

- Biomarcadores normales de Alzhéimer (A-T-N-): cerebros sanos.
- Cambios patológicos de Alzheimer (A+T-N- y A+T-N+): fase temprana de Alzheimer con acumulación de amiloide, sin presencia de tau.
- Alzheimer (A+T+N- y A+T+N+).
- Cambios patológicos no relacionados con Alzheimer (A-T-N+, A-T+N- y A-T+N+): neurodegeneración no Alzheimer.

Se valoraron las hiperintensidades en la sustancia blanca, lagunas y microhemorragias. Se consideró V+ un nivel grave de WMH. También se utilizó una batería estandarizada de pruebas cognitivas. El seguimiento fue de 4.9 años. Se realizaron hasta 16 pruebas por participante. Se empleó la escala CDR-SOB para medir la severidad de la demencia.

Primero se usó la prueba chi-cuadrado para comparar la distribución de categorías AT(N) entre los grupos V+ y V-. A continuación, con el modelo lineal mixto se analizó la capacidad predictiva de A, T y N acerca del deterioro cognitivo en ambos grupos. Además, se evaluó el efecto de V en cada categoría AT(N). Por último, se establece que un valor de $p < 0,05$ indica que los resultados son estadísticamente significativos.

Por un lado, se observó que en el grupo sin amiloide (A-), entre los participantes con carga vascular (V+) había más casos de cambios patológicos no-Alzhéimer. Aunque no había diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en el grupo con amiloide (A+), la frecuencia de Alzheimer completo (A+T+) fue significativamente menor en V+ (31.8 %) frente a V- (62.7 %) ($p=0.007$).

Por otro lado, tanto en la categoría de cambio no-Alzheimer como en la de cambios patológicos de Alzheimer, la carga vascular aceleró el deterioro cognitivo.

Cada biomarcador AT(N) predijo el declive cognitivo en ambos grupos V+ y V-, pero con un efecto sinérgico de la carga vascular sobre la progresión.

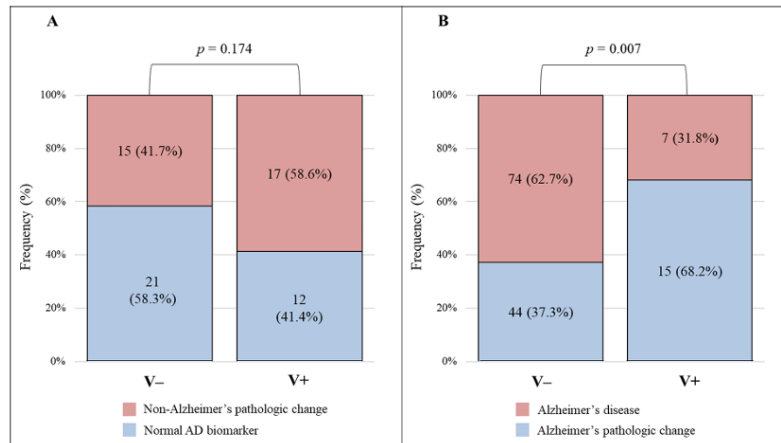


Figura 2.1: Distribución de los participantes según la categoría AT(N) y la carga de CSVD en (A) grupos A- y (B) grupos A+. Los valores de p se generaron mediante pruebas χ^2 para la distribución de las categorías AT(N) y la carga de CSVD. A, β -amiloide; AD, enfermedad de Alzheimer; N, neurodegeneración; V, enfermedad de los pequeños vasos cerebrales.[13]

Los hallazgos sugieren que la carga vascular modula la distribución del perfil AT(N). Acelera el deterioro cognitivo, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer. La menor frecuencia de Alzheimer clásico en el grupo V+ podría reflejar un impacto independiente de la patología vascular. Ésta potencia el daño cognitivo sin requerir la presencia completa de biomarcadores tau. Es decir, los resultados muestran que la acumulación de amiloide y los problemas vasculares tienen un efecto sinérgico sobre el deterioro cognitivo.

Se plantea que la integración de la carga vascular como biomarcador adicional en un sistema ampliado ATV(N) podría mejorar el entendimiento y predicción de la enfermedad de Alzheimer con coexistencia de enfermedad vascular. También se sugiere que las terapias combinadas que ataquen tanto la carga vascular como la del Alzheimer, podrían ser más efectivas.

Aportación al trabajo

Chun (2024) [13] demuestra que la carga vascular agrava la progresión del deterioro cognitivo y propone incorporar un biomarcador vascular al sistema AT(N).

2.2.3. Marcadores cerebrovasculares de hiperintensidades de la sustancia blanca (WMH) e infartos en ADNI: una perspectiva histórica y direcciones futuras [42]

Las alteraciones vasculares cerebrales representan una causa frecuente de deterioro cognitivo no relacionada con el Alzheimer. Para medir este daño se utilizan

dos biomarcadores principales:

- Hiperintensidades de la sustancia blanca: zonas brillantes visibles en imágenes T2 de resonancia magnética. Su presencia se relaciona con un peor rendimiento en memoria y funciones ejecutivas.

- Infartos cerebrales asintomáticos: pequeñas lesiones detectables en resonancia magnética que, aun sin manifestaciones clínicas inmediatas, aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, ictus y demencia.

Estas lesiones afectan incluso a personas con cognición normal o con deterioro cognitivo leve. Lo hacen de manera independiente a los mecanismos propios del Alzheimer (amiloide y tau). Además, precien un mayor riesgo de desarrollar MCI, ictus y demencia.

El artículo de Maillard (2024) [42] revisa los hallazgos de ADNI a lo largo de sus tres fases: ADNI-1, ADNI-GO/2 y ADNI-3. Se enfoca en los métodos de obtención de imágenes, los resultados más destacados y su repercusión en el diagnóstico y pronóstico clínico.

La selección de participantes se adaptó en cada fase:

- ADNI 1: incluyó personas cognitivamente sanas (CN), con deterioro cognitivo leve (MCI) y con demencia.

- ADNI GO/2: amplió la muestra con individuos en fases iniciales de MCI.

- ADNI 3: incorporó a sujetos con declive cognitivo subjetivo (SCD)

Para el análisis, los diagnósticos clínicos se agruparon en: CN (con o sin SCD), MCI (temprano o tardío) y demencia.

Las cohortes excluyeron pacientes con patologías no relacionadas con Alzheimer. Así se redujo al mínimo la presencia de enfermedades cerebrovasculares evidentes.

Las secuencias de las resonancias magnéticas fueron evolucionando[30]:

- ADNI 1: combinación de secuencias T1, T2 y densidad protónica. Se complementaban con conocimientos anatómicos para discriminar las WMH.

- ADNI 2: se empleó la secuencia FLAIR 2D.

- ADNI 3: se cambió a una secuencia FLAIR 3D de mayor resolución.

En el análisis de WMH en las últimas fases se aplicaron algoritmos probabilísticos y bayesianos. Se alcanzó una alta confiabilidad. Para los infartos asintomáticos, se consideraron lesiones de al menos 3 mm con densidad de líquido cefalorraquídeo en T1 y características específicas según la región.

El volumen medio de WMH fue más bajo en ADNI 1 que en ADNI 2. Esto sucedió probablemente por diferencias técnicas de imagen. Se observó que este biomarcador era mayor en pacientes de edad avanzada, mujeres y personas con MCI o demencia.

También se demostró que las WMH se relacionan con varios fenómenos de neurodegeneración:

- Mayor atrofia del hipocampo y la corteza entorrinal.
- Adelgazamiento cortical en áreas típicas de la enfermedad de Alzheimer.
- Pérdida cerebral acelerada en individuos inicialmente sanos.

Por otro lado, se detectaron infartos cerebrales en el 16 % de los participantes, con una edad media de 79 años. Su frecuencia aumentó con la edad. No se observaron diferencias por sexo. Sorprendentemente los pacientes con demencia presentaron menos infartos que los CN o MCI. Esto sucedió seguramente por los criterios estrictos de exclusión de patología vascular en esas cohortes.

Respecto a la proteína amiloide, los pacientes con mayor carga de WMH tendieron a acumular más placas de esta proteína en el cerebro.

En cuanto a la proteína tau, el incremento de WMH en zonas parietales predijo un aumento progresivo de tau en líquido cefalorraquídeo y niveles más altos en plasma, particularmente en Alzheimer.

Por último, la presencia de WMH aceleró la pérdida de volumen cerebral, confirmando su papel en la aceleración de la neurodegeneración asociada al Alzheimer.[6]

Un mayor volumen de WMH regional se asoció con peor rendimiento en memoria y funciones ejecutivas.

Las WMH sirven como predictor de declive cognitivo a corto plazo. Diferentes patrones de WMH ayudaron a diferenciar entre MCI amnésico y no amnésico.

En portadores de APOE ϵ 4, las WMH potenciaron la rapidez del deterioro cognitivo. Este efecto fue menos evidente en no portadores. [36]

Los hallazgos de las tres fases de ADNI confirman que las lesiones cerebrovasculares, incluso en sujetos sin enfermedad vascular aparente, influyen en la cognición y trayectoria hacia la demencia.

Estas lesiones interactúan con los procesos propios del Alzheimer: facilitan la acumulación de amiloide, potencian el incremento de tau y aceleran la atrofia cerebral.

La complejidad es mayor porque las WMH no tienen una sola causa. Pueden deberse a daño vascular clásico, angiopatía amiloide cerebral o incluso degeneración

axonal causada por tau. Además, su localización es determinante. Las lesiones posteriores suelen relacionarse con depósitos de amiloide. Las anteriores se asocian más con factores de riesgo vascular.

Un aspecto clave es la concepción del Alzheimer como un síndrome de desconexión entre los sistemas cognitivos y la sustancia blanca. Las proteínas patológicas no son las únicas que rompen esta conexión, sino también el daño en la sustancia blanca.

Una de las principales limitaciones de ADNI es que excluye a personas con enfermedad vascular manifiesta. Esto reduce la representatividad de sus cohortes. [46]

Aportación al trabajo

Maillard (2024) [42] confirma que el daño vascular cerebral contribuye al deterioro cognitivo tanto en Alzheimer como en demencia vascular, siendo la base del diagnóstico diferencial de este trabajo.

2.3. Dominios cognitivos y diferenciación

2.3.1. Marcadores de los dominios cognitivos y su evolución en la demencia vascular y de Alzheimer.

Los dominios cognitivos son procesos mentales que permiten percibir, procesar, almacenar y recuperar información. Gracias a ellos, las personas pueden realizar tareas cotidianas. Incluyen funciones esenciales como la memoria, el lenguaje, la capacidad visuoespacial y las funciones ejecutivas. Por ello, son imprescindibles para la vida diaria y la adaptación al entorno.

Enfermedades neurodegenerativas como la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer afectan de forma selectiva a estos dominios. Alteran capacidades esenciales para la autonomía y calidad de vida. Por ello, su evaluación mediante pruebas neuropsicológicas es clave para el diagnóstico diferencial. También es útil para seguir la evolución clínica y valorar la respuesta a tratamientos.

Estos son los principales dominios evaluados en neuropsicología:

Memoria

La memoria es la función cognitiva encargada de registrar, almacenar y recuperar información. Hay varios tipos, entre los que destacan: [11][66]

- Memoria episódica: es la memoria de eventos personales vividos en un contexto temporal y espacial específicos, permitiendo recordar experiencias propias. En enfermedades neurodegenerativas es la más vulnerable. Su deterioro afecta gravemente a la capacidad para recordar experiencias recientes. Impacta significativamente en la identidad y autonomía del individuo.

- Memoria semántica: corresponde al conocimiento general adquirido, como hechos, conceptos y vocabulario. Este tipo de memoria es más resistente al paso del

tiempo y a las enfermedades neurodegenerativas en comparación con la anterior.

- Memoria de trabajo: Responsable de almacenar y manipular temporalmente información necesaria para la realización de tareas cognitivas inmediatas, tales como el razonamiento, toma de decisiones y comprensión del lenguaje.

Lenguaje

El lenguaje permite la comunicación y expresión de ideas, emociones e información a través de símbolos orales, escritos o gestuales. Esta función incluye la capacidad de articular palabras, comprender significados, utilizar el vocabulario adecuado, mantener fluidez verbal, nombrar objetos, diferenciar sonidos y símbolos, así como leer y escribir. El lenguaje es esencial para la vida diaria y puede verse afectado en diferentes grados en situaciones de deterioro cognitivo.[26]

Visuoespacial

El dominio visuoespacial se refiere a la capacidad para procesar, analizar y comprender la información visual en el espacio. Esto incluye la habilidad para reconocer objetos, percibir sus posiciones relativas y orientarse dentro de un entorno. Cuando este dominio se ve afectado, puede manifestarse en dificultades para navegar, reconocer lugares o interpretar relaciones espaciales entre objetos. [22]

Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son un conjunto de habilidades cognitivas superiores que permiten la planificación, organización, regulación y supervisión de conductas para cumplir objetivos concretos. Incluyen procesos fundamentales como la memoria de trabajo, el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva, la toma de decisiones y la resolución de problemas. Estas funciones están asociadas principalmente a la corteza prefrontal y sus redes neuronales. Son esenciales para adaptarse a situaciones nuevas y complejas, así como para regular la conducta y emociones.[69]

En ADNI [71], la evaluación de cada dominio cognitivo se realiza mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas específicas para cada función. Se complementan con biomarcadores y estudios de neuroimagen. Aunque ADNI se centra principalmente en el estudio de la AD y el deterioro cognitivo leve, sus protocolos y pruebas neuropsicológicas permiten extrapolar comparaciones con otros tipos de demencia, como la vascular. A continuación se describen los métodos de medición para cada dominio: [51][68]

Memoria

La memoria se evalúa con pruebas específicas según el tipo:

- La memoria episódica se mide con el Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), que evalúa la capacidad para aprender y recordar listas de palabras.

- La memoria semántica se examina a través de tareas de reconocimiento y denominación.

- La memoria de trabajo se valora con pruebas como el Digit Span, que mide la capacidad de mantener y manipular información temporalmente.

Además, se analizan biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (β -amiloide y tau) y se utiliza PET para detectar acumulación de placas y ovillos neurofibrilares.

Lenguaje

El lenguaje se mide mediante pruebas de fluidez verbal, denominación de objetos y comprensión del lenguaje. Se complementan con estudios de resonancia magnética para valorar áreas cerebrales relacionadas.

Visuoespacial

El dominio visuoespacial se examina con tests neuropsicológicos que evalúan la percepción espacial, reconocimiento y orientación (por ejemplo la prueba del reloj). En neuroimagen, se estudian regiones parietales y frontales mediante resonancia magnética estructural y funcional.

Funciones ejecutivas

En cuanto a las funciones ejecutivas, se utilizan tests como el Trail Making Test, Stroop Test y pruebas de flexibilidad cognitiva para medir planificación, control inhibitorio y toma de decisiones. Se complementa con análisis de atrofia y conectividad prefrontal en neuroimagen.

Aportación al trabajo

Se definen los dominios cognitivos principales (memoria episódica, funciones ejecutivas, lenguaje y visuoespacial) y se describen sus métodos de medición estandarizados, proporcionando la base neuropsicológica para su análisis cuantitativo y mejorando su comprensión.

2.3.2. Afectación de los dominios cognitivos en la demencia de Alzheimer y la demencia vascular

Tras definir los dominios cognitivos principales, este apartado analiza su afectación específica en la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. Se destacan las diferencias clínicas clave para su diagnóstico diferencial.

Perfil de dominios en la enfermedad de Alzheimer

La AD presenta un patrón típicamente amnésico (afectación de la memoria reciente) desde las etapas iniciales, con progresión gradual hacia otros dominios [58]

Memoria: Desde el inicio, los pacientes presentan olvidos graves de hechos recientes (conversaciones, dónde dejaron las cosas), repiten preguntas constantemente y apenas recuerdan con pistas o ayudas. Esto refleja el daño temprano al hipocampo, clave para formar recuerdos nuevos.

Lenguaje: En fases moderadas se observa anomia progresiva (dificultad para encontrar palabras específicas) junto con reducción de la fluidez verbal espontánea y pausas frecuentes en el discurso.

Visuoespacial: Se manifiestan dificultades en la orientación espacial, reconocimiento de rutas conocidas y copia de figuras geométricas complejas, como reloj o pentágonos intersectados, típicas de estadios intermedios.

Funciones ejecutivas y atención: En fases tardías se observan déficits en planificación secuencial, flexibilidad cognitiva, inhibición de respuestas y atención sostenida. El enlentecimiento psicomotor aparece cuando ya hay deterioro cognitivo generalizado.

Perfil de dominios en la demencia vascular

La VD presenta un patrón típicamente disexecutivo-subcortical (afectación frontal y enlentecimiento) desde etapas iniciales, siendo los déficits ejecutivos los más destacados. [49]

Funciones ejecutivas: Desde el inicio se observan dificultades graves en planificación secuencial, perseveración en respuestas automáticas e inflexibilidad cognitiva, reflejando el daño fronto-subcortical característico.

Atención y velocidad de procesamiento: Se manifiestan déficits precoces en atención sostenida y alternante, junto con un enlentecimiento psicomotor muy marcado.

Memoria: Afectada, pero con mejor reconocimiento y recuperación con pistas que en la AD.

Lenguaje y visuoespacial: Relativamente preservados, salvo en infartos locales en áreas específicas.

Tabla 2.1: Orden de afectación de dominios cognitivos por enfermedad

Orden de declive	Alzheimer	Demencia vascular
1º (temprano)	Memoria	Ejecutivas y Velocidad
2º (intermedio)	Visuoespacial y Lenguaje	Atención y Memoria
3º (tardío)	Ejecutivas y Atención	Lenguaje y Visuoespacial
Curso	Progresivo continuo	Escalonado

Aportación al trabajo

Se estudia el diferente orden de afectación de los dominios cognitivos en la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, siendo de gran interés para el desarrollo de este trabajo ya que pueden ser un indicador diferencial de estas enfermedades.

2.4. Armonización y cocalibración de dominios cognitivos en estudios de envejecimiento. [47]

Mukherjee et al. (2023) [47] presentan un método para la armonización y cocalibración de puntuaciones en cuatro dominios cognitivos: memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y habilidades visuoespaciales. Se emplean baterías neuropsicológicas heterogéneas utilizadas en grandes estudios longitudinales de envejecimiento y demencia, como el Adult Changes in Thought study (ACT), Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Religious Orders Study (ROS), Rush Memory and Aging Project (MAP), National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) y Minority Aging Research Study (MARS).

Las diferencias en las pruebas usadas (como MMSE, MoCA, ADAS-Cog, RAVLT, BNT o Trails A/B) complican las comparaciones directas de deterioro cognitivo o de las trayectorias entre estudios. El objetivo principal es crear bancos de ítems por dominio mediante cocalibración psicométrica, para que las puntuaciones cognitivas se sitúen en una escala común.

Primero se generó el banco inicial de ítems a partir de cuatro estudios: ACT con 5.546 participantes, ADNI con 3.016 participantes, ROS con 1.456 participantes y MAP con 2.163.

A continuación, cada ítem fue clasificado cuidadosamente por expertos en uno de los cuatro dominios mencionados anteriormente. Este paso fue esencial ya que para conseguir una buena cocalibración, los ítems deben representar de manera fiable la función cognitiva que pretenden medir.

Posteriormente, se llevó a cabo un control de calidad exhaustivo. Se recodificaron los ítems para que valores más altos reflejaran mejor desempeño cognitivo y se seleccionó la visita más reciente disponible de cada participante en los cuatro estudios legacy.

Una vez categorizados los ítems, se aplicaron modelos de análisis factorial confirmatorio (Confirmatory Factor Analyses, CFA). Estos modelos permiten calcular cómo cada ítem contribuye al dominio cognitivo correspondiente y sirven para estimar una única puntuación numérica por persona en cada dominio.

Los modelos proporcionaron: cargas factoriales de los ítems, parámetros necesarios para la cocalibración, puntuaciones estimadas para cada dominio y errores estándar de dichas puntuaciones.

A continuación se buscaron los ítems ancla, es decir, ítems compartidos entre las distintas cohortes. Estos ítems sirven como puntos de referencia comunes que permiten alinear métricas entre estudios distintos. Su verificación rigurosa fue crítica para asegurar la validez de la cocalibración.

Finalmente, se llevó a cabo la cocalibración construyendo un único megamodelo CFA que integra en cada dominio todos los estudios legacy simultáneamente. En este modelo se mantuvieron fijos los parámetros de los ítems ancla y se estimaron de forma libre los ítems específicos de cada estudio. Esto permitió obtener un banco de ítems con todos los dominios expresados en la misma escala.

El proceso de armonización y cocalibración se aplicó a diez estudios en total, integrados progresivamente conforme se dispuso de datos armonizados. Así se logró obtener puntuaciones en los cuatro dominios cognitivos para 76.723 pacientes.

El método propuesto mejora los enfoques tradicionales, como calcular z-scores por test y sumarlos. Modela directamente cómo cada ítem mide el dominio cognitivo y emplea ítems compartidos para unir estudios en una escala común, incorporando además errores estándar bien definidos.

Sin embargo, presenta algunas limitaciones. No evalúa de forma sistemática la diferencia según la raza o el idioma, no corrige las mejoras por la práctica al repetir pruebas en visitas posteriores y depende de decisiones expertas para la clasificación de dominios.

Aun así, las puntuaciones armonizadas resultantes son muy útiles. Facilitan estudios sobre genética, biomarcadores, factores de riesgo y resiliencia. Permiten combinar datos de miles de personas y realizar meta-análisis más precisos. También permiten analizar trayectorias cognitivas en muestras grandes, diversas y, sobre todo, más representativas. Además, su diseño flexible facilita incorporar nuevos estudios de manera sencilla.

Aportación al trabajo

Mukherjee (2023) [47] detalla la armonización y cocalibración de puntuaciones cognitivas en ADNI y NACC, proceso esencial para el desarrollo de este proyecto al permitir análisis comparativos en ambas cohortes y verificar su representatividad y calidad de datos.

Capítulo 3

Materiales

3.1. Introducción

En este capítulo se describen los materiales empleados en el proyecto, detallando tanto sus características como su utilidad específica en el análisis.

3.2. Python[67]

Python es un lenguaje de programación de alto nivel. Su extensa colección de librerías especializadas permite aplicaciones diversas como análisis estadístico multivariable y automatización.

En este proyecto se ha empleado para el análisis estadístico de cohortes neuropsicológicas y generación de visualizaciones de datos.



Figura 3.1: Logo de Python

3.2.1. Anaconda [2]

Anaconda es una distribución completa de Python creada por Anaconda, Inc. Incorpora el gestor de paquetes Conda y entornos virtuales independientes. Incluye más de 7.500 paquetes preinstalados optimizados para ciencia de datos, como NumPy, pandas y Matplotlib.

En este trabajo, Anaconda se empleó como plataforma base para ejecutar Python y gestionar librerías especializadas requeridas para el análisis neuropsicológico de cohortes.



Figura 3.2: Logo de Anaconda

3.2.2. Spyder [60]

Spyder (Scientific Python Development Environment) es un entorno de desarrollo integrado de código abierto orientado a programación científica en Python. Incluye un editor de código, explorador de variables y representación de gráficos.

En este trabajo, Spyder se utilizó como entorno principal para desarrollar y depurar los scripts.



Figura 3.3: Logo de Spyder

3.3. Matlab [63]

MATLAB es un entorno de programación numérica y lenguaje de alto nivel desarrollado por MathWorks, especializado en computación científica, análisis de datos y visualización. Incluye herramientas para matrices, funciones estadísticas, procesamiento de señales y desarrollo de algoritmos.

En este proyecto, MATLAB se utilizó para programar scripts complementarios que compararon y verificaron los resultados obtenidos con Python.

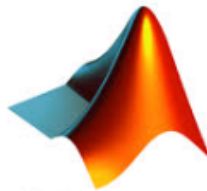


Figura 3.4: Logo de Matlab

3.4. Bases de datos

Los análisis se ejecutaron en dos cohortes clínicas independientes (ADNI y NACC) para comprobar la representatividad, robustez y calidad de los datos neuropsicológicos.

3.4.1. Base de datos ADNI [68]

La Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI) es un estudio longitudinal multicéntrico iniciado en 2004. Se diseñó para identificar y validar biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer mediante neuroimagen, pruebas cognitivas, biomarcadores de líquido cefalorraquídeo y sangre y genética en sujetos mayores. ADNI se centra en optimizar ensayos clínicos y en el estudio de progresión temprana de la AD usando biomarcadores.

Incluye aproximadamente 2.400 participantes con edades entre 55 y 90 años al inicio del estudio: 868 cognitivamente normales, 1.090 con deterioro cognitivo leve y 408 con demencia por Alzheimer. Se centra en esos tres grandes grupos cognitivos, excluyendo otras etiologías para garantizar homogeneidad.

ADNI realiza visitas longitudinales cada 6-12 meses con protocolos estandarizados de neuroimagen (RM estructural, FLAIR, PET amiloide y tau), pruebas cognitivas y biomarcadores, proporcionando datos crudos o procesados disponibles para descarga.[5]

Esta base de datos emplea una batería relativamente estable orientada a ensayos y progresión de la AD (por ejemplo MMSE, ADAS-Cog, RAVLT), de la que se obtienen puntuaciones compuestas por dominios. También dispone de biomarcadores de CSF (*Abeta*42, t-tau, p-tau), sangre y medidas clínicas (historia médica, medicación, síntomas neuropsiquiátricos). El genotipado APOE está disponible para la mayoría de participantes, siendo central en ADNI para análisis de progresión e imagen.

Medidas de los dominios cognitivos

ADNI_MEM: Evaluación compuesta de la memoria. [14]

La evaluación ADNI_MEM se obtiene combinando los resultados de pruebas neuropsicológicas que evalúan la memoria. Entre ellas se encuentran:

- El Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): mide la capacidad de aprendizaje y recuerdo verbal.
- La subescala cognitiva del Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog): se centra en el aprendizaje y reconocimiento de palabras.
- Elementos seleccionados del Mini-Mental State Examination (MMSE).
- Pruebas derivadas de la Wechsler Memory Scale (WMS-R), concretamente Logical Memory I (recuerdo inmediato) y Logical Memory II (recuerdo retardado): utilizadas para evaluar la memoria episódica.

Para calcular ADNI_MEM, estos resultados se integran mediante un modelo estadístico que genera una puntuación compuesta. Esta metodología resume en un solo valor el rendimiento global en memoria, reduciendo la variabilidad e impacto

de errores en cada test individual. La puntuación es sensible a cambios sutiles en la función de memoria asociados a etapas tempranas del deterioro cognitivo.

ADNI_LAN: Evaluación compuesta del lenguaje. [12]

La puntuación compuesta ADNI_LAN deriva de pruebas que evalúan diferentes aspectos del lenguaje. Incluye el Boston Naming Test (BNT) para denominación y una prueba de fluidez verbal categórica por categorías, cuyo nombre exacto varía según la versión de ADNI empleada en la cohorte. También incluye pruebas lingüísticas presentes en el ADAS-Cog, MMSE y MoCA.

ADNI_VS: Evaluación compuesta de la función visoespacial. [12]

El compuesto ADNI_VS se obtiene a partir de pruebas como la copia del reloj (que evalúa la precisión de la forma, simetría, ubicación y disposición de las manecillas), la copia de pentágonos entrelazados del MMSE y la tarea de praxis constructiva del ADAS-Cog. La combinación psicométrica de estas medidas produce una puntuación compuesta que refleja la capacidad visoespacial global.

ADNI_EF: Evaluación compuesta de la función ejecutiva. [24]

La puntuación ADNI_EF se obtiene combinando cinco pruebas clave que evalúan distintos aspectos de la función ejecutiva: la sustitución de símbolos del Digit Symbol Substitution (WAIS-R), la prueba de dígitos en orden inverso (Digit Span Backwards), los tests de trazado de senderos (Trail Making Test A y B), la fluidez verbal categórica y la prueba del dibujo del reloj. Cada una de ellas aporta información sobre habilidades específicas como la atención sostenida, la memoria de trabajo, la capacidad de cambiar de tarea, el razonamiento verbal y la planificación.

ADNI_EF2: Evaluación compuesta de la función ejecutiva 2 [1]

La puntuación ADNI_EF2 se obtiene de una batería centrada en valorar la inhibición, la flexibilidad cognitiva, el control de la atención y la planificación. Incluye variantes del Trail Making Test, pruebas de fluidez verbal categórica, la tarea del dibujo del reloj y ejercicios adicionales dirigidos a la resolución de problemas y al cambio rápido de set cognitivo.

Las diferencias entre ADNI_EF y ADNI_EF2 radican en los aspectos específicos evaluados dentro de este amplio cominio. Mientras ADNI_EF se centra en medir atención sostenida, memoria de trabajo, razonamiento verbal y planificación, ADNI_EF2 enfatiza la inhibición, la flexibilidad cognitiva y el control de la atención. En conjunto, ambos compuestos complementan la evaluación de la función ejecutiva.

3.4.2. Base de datos NACC [38]

El Centro Nacional de Coordinación del Alzheimer (National Alzheimer's Coordinating Center, NACC) es un centro coordinador que integra datos estandarizados (Uniform Data Set, UDS) procedentes de decenas de Centros de Investigación de

la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Research Centers, ADRCs) de Estados Unidos. Contiene información clínica, cognitiva y, en muchos casos, neuropatológica. NACC busca proporcionar una base de datos amplia y representativa para estudios observacionales y correlaciones entre fenotipos clínicos y hallazgos neuropatológicos.

Recoge datos de más de 50.000 individuos generalmente mayores de 60 años. Incluye sujetos CN, MCI y múltiples demencias (Alzheimer, vascular, mixtas, etc.), con diagnósticos clínicos detallados y, en una submuestra, diagnóstico neuropatológico post mortem.

NACC es longitudinal, con visitas repetidas cuya frecuencia y duración dependen de cada ADRC, generando trayectorias largas pero con programación menos homogénea.

Esta base de datos es principalmente clínica y cognitiva. Los datos de imagen están disponibles en algunos centros ADRCs y proyectos específicos, pero no en un repositorio centralizado tan completo y homogéneo como el de ADNI.

Utiliza el Conjunto de Datos Uniforme (Uniform Data Set, UDS) (UDS1-3), con baterías cognitivas por dominios (memoria, ejecutivo, lenguaje) que se han actualizado progresivamente, documentadas en el Diccionario de Datos para Investigadores (Researchers Data Dictionary, RDD).

NACC aporta datos clínicos muy detallados (funcionalidad, historia vascular y otras comorbilidades, diagnósticos etiológicos), mientras que los biomarcadores de CSF o plasma no están tan sistemáticamente recogidos en la base central. El genotipado APOE está disponible para la mayoría de participantes, siendo central en NACC para estudios de riesgo y correlaciones neuropatológicas.

3.4.3. Armonización de las bases de datos

Consorcio ADSP-PHC

El Proyecto de Secuenciación de la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Sequencing Project, ADSP) surgió en 2012 para descubrir genes implicados en el riesgo y la resiliencia frente a la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) y demencias asociadas (Alzheimer's Disease and Related Dementias, ADRD). Se procesaron datos genómicos de más de 100.000 participantes de 70 cohortes hasta 2023. En un principio se enfocó en fenotipos clínicos de casos y controles, pero evolucionó hacia endofenotipos biológicos (biomarcadores, neuroimagen) que se manifiestan décadas antes de los síntomas clínicos, facilitando estudios genéticos integrales.

El Consorcio de Armonización de Fenotipos del Proyecto de Secuenciación de la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Sequencing Project Phenotype Harmonization Consortium, ADSP-PHC) responde a esta necesidad armonizando datos endofenotípicos de cohortes ADSP mediante métodos estadísticos rigurosos. Se realizó para centralizar el acceso, documentar procesos y crear un dataset lega-

do en el Sitio de Almacenamiento de Datos Genéticos del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento para la Enfermedad de Alzheimer (National Institute on Aging Genetics of Alzheimer's Disease Data Storage Site, NIAGADS). Sus objetivos incluyeron obtener y limpiar datos endofenotípicos longitudinales, armonizarlos por dominios, difundir fenotipos y protocolos, y educar a la comunidad investigadora.

Cada cohorte aportó datos crudos al PHC y recibió de vuelta sus puntuaciones armonizadas por dominio fenotípico. Se procesaron todos los datos disponibles para obtener la máxima calidad, incluyendo todas las puntuaciones en los archivos devueltos. Éstos se entregaron con un archivo CSV (datos) y un diccionario de datos (con explicaciones).

Junto con NIAGADS y las cohortes participantes, se recopilaron datos longitudinales para optimizar la armonización. Éstos se enviaron a equipos especializados acompañados de la información descriptiva aportada por cada cohorte. El centro coordinador intervino, cuando fue preciso, para completar los elementos esenciales como identificadores ADSP, fechas de evaluaciones y datos demográficos. Tras verificar la completitud, los archivos se compartieron de forma segura siguiendo las normas de NIAGADS.

Armonización de datos FLAIR[4]

Los datos de imágenes de Recuperación de Inversión Atenuada de Fluido (Fluid-Attenuated Inversion Recovery, FLAIR) se armonizaron en las siguientes bases de datos:

- Estudio del Tratamiento Anti-amiloide en el Alzheimer Asintomático (Anti-Amyloid in Asymptomatic Alzheimer's Disease, A4)
- Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)
- Estudio de Salud y Envejecimiento del Cerebro - Disparidades en la Salud (Health and Aging Brain Study - Health Disparities, HABS-HD)
- Proyecto de Memoria y Envejecimiento en el Centro de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer Knight (Memory and Aging Project in the Knight Alzheimer's Disease Research Center, MAP in the Knight ADRC)
- Estudio de Órdenes Religiosas (Religious Orders Study, ROS), el Proyecto de Memoria y Envejecimiento (MAP - Rush)
- Estudio de Investigación sobre el Envejecimiento de Minorías (Minority Aging Research Study, MARS)
- Proyecto de Envejecimiento Comunitario de Washington Heights e Inwood (Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project, WHICAP)

- Registro de Wisconsin para la Prevención del Alzheimer (Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention, WRAP).

Las hiperintensidades de la sustancia blanca (White Matter Hyperintensities, WMH) se obtuvieron mediante un modelo de mezcla gaussiana (Gaussian Mixture Model, GMM) ajustado con el algoritmo de expectativa-maximización (Expectation-Maximization, EM). Las imágenes FLAIR se estandarizaron a una resolución de $256 \times 256 \times 256$ y un tamaño de vóxel de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, aplicando corrección de campo de sesgo, normalización de intensidades y filtrado de bordes para reducir ruido. El volumen total de WMH se estimó con *mri_segstats* de FreeSurfer, multiplicando el número de vóxeles etiquetados por el volumen de un vóxel. Los valores finales se expresaron en cm^3 tras dividir los volúmenes en mm^3 entre 1000.

La armonización ComBat utilizó una herramienta interna adaptada para grandes bases de datos, manejando valores faltantes y etiquetas de lotes. Aplica el método bayesiano empírico estándar para corregir efectos de lote, preservando la variabilidad biológica en datos de WMH.

Se procesaron los datos de las WMH de las diferentes bases de datos mediante un procesamiento estandarizado de imágenes de resonancia magnética. Se detectaron los valores faltantes y se completaron con métodos estadísticos. Las covariables numéricas se estimaron con la mediana del lote correspondiente, o la mediana global si no había datos en ese lote. Las covariables categóricas se estimaron con la moda del lote, usando la moda global como alternativa. Las etiquetas de lote se unificaron agrupando términos similares, asegurando coherencia en el procesamiento de todo el conjunto de datos.

Primero se buscaron las diferencias sistemáticas en los valores brutos de las WMH de cada estudio. Después se calculó la media en cada uno estableciendo una línea de base común para posteriormente homogeneizarlas facilitando su comparación directa.

Se analizaron los datos para identificar fallos sistemáticos. Se estudiaron las diferencias aditivas y multiplicativas y se midió su magnitud.

El algoritmo ComBat emplea un enfoque bayesiano empírico para ajustar el efecto del lote.

Se eliminaron los efectos no deseados del escáner.

Armonización de datos de biomarcadores [64]

Las plataformas de medición de biomarcadores en fluidos varían entre cohortes, dificultando la integración de datos entre estudios. Las puntuaciones cococalibradas, obtenidas con métodos estadísticos avanzados, permiten comparar directamente participantes evaluados en plataformas distintas.

Las puntuaciones de biomarcadores en fluidos se armonizaron en las siguientes

bases de datos:

- ADNI

- Centro Nacional de Coordinación del Alzheimer (National Alzheimer's Coordinating Center, NACC)

- MAP en Knight ADRC.

Las puntuaciones cococalibradas se estandarizaron en una métrica común, permitiendo comparaciones directas de resultados armonizados entre estudios que usaron pruebas distintas.

Análisis preliminares

PASO 1: obtener datos y documentación de cada estudio sobre los elementos empleados en las mediciones, como la plataforma utilizada para el análisis y la codificación de los niveles.

PASO 2: seleccionar el conjunto de datos base. En cada estudio, un número variable de participantes tuvo mediciones de biomarcadores en fluidos, y aún menos contaban con múltiples mediciones que permitieran análisis de calidad. Por ello, se seleccionó ADNI como dataset principal por tener el mayor número de datos únicos disponibles, usándolo para los análisis posteriores.

PASO 3: control de calidad de datos. Se eliminaron datos duplicados (mismo número de identificador de paciente y fecha de visita). Sin embargo, los estudios ofrecían información limitada sobre los datos ausentes, sin aclarar si provenían de errores en la recolección o procesamiento de muestras, o rechazo del participante. Al no poder discriminar las causas, se trató toda ausencia como biomarcador no obtenido. Por último, se eliminaron los valores atípicos ya que no se averiguó su causa y se consideraron poco fiables. Se calcularon transformando los valores al logaritmo de 10 y se consideraron atípicos los que estuviesen fuera del $Q3 + 1.5 \text{ IQR}$ o $Q1 - 1.5 \text{ IQR}$ siendo:

Q1: primer rango de cuartiles.

Q2: segundo rango de cuartiles.

RIQ: rango intercuartil.

Flujo de trabajo de armonización estadística

PASO 1: Armonización de biomarcadores.

Se compararon todos los datos disponibles con diferentes plataformas y se seleccionó el conjunto con el mayor número de datos únicos disponibles. Se eliminaron los datos duplicados y aquellos en los que faltasen los tres niveles de biomarcadores.

Los datos atípicos también fueron eliminados. Las puntuaciones Z se obtuvieron escalando los datos restantes con media 0 y varianza 1 utilizando la función *escala* de R.

PASO 2: clasificación A/T.

Se identificaron los puntos de corte de los biomarcadores para asignar A+/A- y T+/T- utilizando el GMM. Éste es un método probabilístico que asume que los datos de una población se distribuyen en un número finito de gaussianas, permitiendo identificar subpoblaciones dentro de ellos. La clasificación A/T sólo se llevó a cabo con más de 200 muestras, ya que con un número menor, GMM no se considera fiable. El GMM se implementó con el paquete *mclust* en R. Se recodificaron en variables ficticias el género, la raza y la etnia.

Se etiquetaron como casos a los sujetos con una puntuación de la Calificación Clínica de Demencia (Clinical Dementia Rating, CDR) mayor a 0 en la fecha de extracción del líquido cefalorraquídeo.

Capítulo 4

Métodos

4.1. Introducción

En este capítulo se describe la metodología empleada, detallando las tablas utilizadas en cada fase del proyecto, sus uniones y el pseudocódigo correspondiente de cada proceso.

4.2. Reproducción del Experimento de Maillard24[42] en ADNI y en NACC

En primer lugar se reprodujeron y verificaron los resultados obtenidos por Maillard [42] en su estudio sobre las hiperintensidades de sustancia blanca en la cohorte del Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Se centró el estudio especialmente en dos resultados clave de Maillard: la Tabla 1 en donde se recogen las características demográficas y clínicas de las cohortes ADNI1, ADNI2/GO y ADNI3. Y en la Figura 1, con histogramas y gráficos violín que representan la distribución y relación entre volúmenes de WMH y diagnóstico clínico. Dentro de este último se diferencian tres estados: cognitivamente sano (Cognitively Normal, CN), con deterioro cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment, MCI) y con demencia (dementia).

Para replicar el experimento, se utilizó una combinación de dos fuentes de datos principales:

- La base ADNIMERGE, que contiene información clínica, demográfica, genética y neuropsicológica de ADNI, pero no incluye volúmenes directos de WMH.

- La base de datos del grupo de Charles DeCarli (Universidad de California, Davis), quienes aplicaron un método estandarizado de segmentación de imágenes por resonancia magnética (Magnetic Resonance Imaging, MRI) para medir volúmenes de WMH.

El banco de datos final se obtuvo uniendo ambas bases a partir del número de identificación del paciente y la visita correspondiente. Se excluyó la cohorte ADNI1,

debido a la ausencia de secuencias FLAIR en las MRI que permiten identificar con precisión las WMH.

El procedimiento seguido se resume en el siguiente pseudo-código:

Algorithm 1: Preparación de los datos

Input: ADNIMERGE, Base DeCarli

Output: Banco de datos final

- 1 Cargar ambas bases
 - 2 Unir por identificador y visita
 - 3 Crear grupos de cohorte ADNI2/GO y ADNI3
-

Para la construcción de la Tabla 1 se extrajeron exclusivamente las variables Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDRSB), Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y volumen total de WMH tanto crudo como en su logaritmo, diferenciando entre ADNI2/GO y ADNI3. Se calculó la media, desviación estándar (aparece entre paréntesis) y número de observaciones para cada variable.

Dado que los volúmenes de WMH crudos mostraron una distribución asimétrica positiva con valores muy dispersos, se aplicó la transformación logarítmica para que los datos se aproximaran mejor a una distribución normal (distribución gaussiana). Esto facilita la comparación entre grupos y el uso de pruebas estadísticas. Sin embargo, los valores de corte se obtuvieron sumando a la media del logaritmo del volumen de WMH, la desviación estándar calculadas en cada cohorte. Posteriormente, estos valores se transformaron de nuevo a la escala original para expresar los cortes en mililitros (mL), facilitando así su interpretación clínica.

Para los histogramas, se tomaron los volúmenes totales de WMH y sus transformaciones logarítmicas, con el fin de visualizar su distribución en las distintas cohortes.

Este proceso se formaliza en el siguiente algoritmo:

Algorithm 2: Histogramas de WMH crudos y log-transformados

Input: Base DeCarli

Output: Tabla descriptiva

- 1 Extraer valores de WMH del banco de datos final
 - 2 Aplicar transformación logarítmica en cada cohorte
 - 3 Calcular medias y desviación estándar de los logaritmos
 - 4 Calcular cutoff
 - 5 Realizar los histogramas de cada cohorte tanto en crudo como en logaritmo
-

Algorithm 3: Tabla 1

Input: Banco de datos final**Output:** Tabla descriptiva

- 1 Seleccionar columnas CDRSB, MMSE y MoCA en cada cohorte
 - 2 Calcular media, desviación estándar y número de observaciones
-

Finalmente, para los gráficos violín, la distribución del volumen de WMH transformado se diferenció según el estado cognitivo (CN, MCI y Dementia) y cohorte, siguiendo el mismo procedimiento de agrupación que para la tabla descriptiva.

Algorithm 4: Gráficos violín

Input: Banco de datos final**Output:** Gráficos violín

- 1 Crear grupos CN, MCI y Dementia
 - 2 Aplicar transformación logarítmica a los valores de WMH Hacer gráficos violín para cada cohorte separando entre CN, MCI y Dementia
-

Todo el análisis se realizó con programación en Python, usando el entorno Spyder. El código de este experimento se encuentra en la siguiente ruta: */Demo/ExperimentoMaillard/Maillard.ADNI*.

Para evaluar la calidad, fiabilidad y representatividad de los datos de ADNI desde un punto de vista metrológico, se repitió el experimento empleando los datos de UDS1-2 y UDS3 de la cohorte NACC.

Se utilizó una combinación de dos fuentes de datos principales:

- La base `investigator_nacc71` contiene información demográfica, sobre estados cognitivos, tests neuropsicológicos por dominios, evaluación funcional y enfermedades vasculares.

- La tabla `NACC_ADSP_PHC_FLAIR_2024` contiene volúmenes totales de WMH armonizados.

El banco de datos final se obtuvo uniendo ambas bases a partir del número de identificación del paciente y la visita correspondiente. Se mantuvieron los pacientes con edad basal mayor o igual a 60 años.

El procedimiento seguido se resume en el siguiente pseudo-código:

Algorithm 5: Preparación de los datos

Input: `investigator_nacc71`, `NACC_ADSP_PHC_FLAIR_2024`**Output:** Banco de datos final

- 1 Cargar ambas bases
 - 2 Unir por identificador y visita
 - 3 Mantener solo pacientes con edad basal mayor o igual a 60 años.
 - 4 Crear grupos de cohorte UDS1/2 y UDS3
-

La Tabla 1 se construyó siguiendo el procedimiento de ADNI, diferenciando entre UDS1-2 y UDS3. Se aplicó transformación logarítmica para aproximar los datos a distribución normal. Los valores de corte, histogramas y gráficos de violín se obtuvieron idénticamente. Este proceso se formaliza en el siguiente algoritmo:

Algorithm 6: Histogramas de WMH crudos y log-transformados

Input: NACC_ADSP_PHC_FLAIR_2024

Output: Tabla descriptiva

- 1 Extraer valores de WMH del banco de datos final
 - 2 Aplicar transformación logarítmica en cada cohorte
 - 3 Calcular medias y desviación estándar de los logaritmos
 - 4 Calcular cutoff
 - 5 Realizar los histogramas de cada cohorte tanto en crudo como en logaritmo
-

Algorithm 7: Tabla 1

Input: Banco de datos final

Output: Tabla descriptiva

- 1 Seleccionar columnas CDRSB, MMSE y MoCA en cada cohorte
 - 2 Calcular media, desviación estándar y número de observaciones
-

Algorithm 8: Gráficos violín

Input: Banco de datos final

Output: Gráficos violín

- 1 Crear grupos CN, MCI y Dementia
 - 2 Aplicar transformación logarítmica a los valores de WMH Hacer gráficos violín para cada cohorte separando entre CN, MCI y Dementia
-

Todo el análisis se realizó con programación en Python, usando el entorno Spyder. El código de este experimento se encuentra en la siguiente ruta: */Demo/ExperimentoMaillard/Maillard.NACC*.

4.3. Tiempos de conversión y censura en ADNI y en NACC

Se continuó el proyecto analizando los tiempos de conversión (Convert Time) y censura (Censuring Time) en pacientes con cognición normal o deterioro cognitivo leve. Se evalúa la progresión hacia MCI o demencia durante el seguimiento longitudinal. Además, se clasifica a los pacientes según biomarcadores biológicos de la enfermedad de Alzheimer, utilizando el cociente pTau/A β 42 en líquido cefalorraquídeo. Primero se realizó el análisis en la cohorte ADNI, para la que se emplearon dos fuentes de datos:

- La base ADNIMERGE, con información clínica, demográfica, genética y neuropsicológica del estudio ADNI, para conocer el estado cognitivo de los pacientes.

- La tabla CSF, con datos sobre los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo obtenidos con ensayos Elecsys incluyendo A β 42 y pTau.

El conjunto final se obtuvo al integrar ambas bases usando el ID del paciente y la visita correspondiente. Se eliminaron las visitas sin valores de $A\beta 42$ o pTau. Se conservaron solo las primeras visitas. Se definieron dos grupos: grupo 1 (CN) y grupo 2 (MCI).

Algorithm 9: Preparación de los datos

Input: ADNIMERGE, tabla CSF

Output: Banco de datos final

- 1 Cargar ambas bases
 - 2 Unir por identificador y visita
 - 3 **if** grupo elegido es 1:
 - 4 Seleccionar sujetos con baseline CN o SMC
 - 5 **if** grupo elegido es 2:
 - 6 Seleccionar sujetos con baseline EMCI o LMCI
 - 7 **else:** Seleccionar todos los sujetos
 - 8 Conservar solo la primera visita de cada sujeto
 - 9 Eliminar visitas sin valores de $A\beta 42$ o pTau
-

Los pacientes se clasificaron según la definición biológica de la AD propuesta por Jack et al. (2024) [29]. Para ello, se calculó el cociente $p\text{Tau}/A\beta 42$, siguiendo el umbral de 0.028 establecido por Hansson et al. (2018)[28]. Los resultados permitieron determinar si un paciente presentaba un perfil biomarcador compatible con Alzheimer (A+) o no (A-).

En cada grupo se calculó el total de pacientes, convertidores y no convertidores. El tiempo de conversión se extrajo de la variable *onset*.

Algorithm 10: Obtención del tiempo de conversión

Input: ADNIMERGE

Output: Tiempo de conversión

- 1 **for** cada paciente **in** ADNIMERGE
 - 2 Definir el tiempo cero como la fecha de conversión, o la última visita si el paciente es estable
 - 3 Calcular la variable *onset* como la diferencia entre la fecha de cada visita y el tiempo cero
 - 4 Determinar el tiempo de conversión en meses a partir de *onset*
 - 5 Asignar el valor de tiempo de conversión baseline a todas las visitas del paciente
-

Se elaboraron histogramas y se calcularon indicadores clave, como el porcentaje de participantes que convirtió en los primeros cuatro años y el porcentaje de estables con seguimiento mínimo de cuatro años. Además, se analizaron los porcentajes de pacientes con AD (A+) y sin ella (A-) en cada grupo.

Todo el análisis se realizó con programación en Python, usando el entorno Spyder. El código de este experimento se encuentra en la siguiente ruta: */Demo/TiemposConversionCensura/TiemposConversionCensuraADNI*.

Para validar la calidad de los resultados se repitió el experimento en la cohorte de NACC. Se emplearon dos fuentes de datos:

- La base de datos NACC, que recopila información longitudinal de participantes evaluados en múltiples Centros de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer de Estados Unidos. Incluye datos sociodemográficos, clínicos, neuropsicológicos y de seguimiento diagnóstico.

- La tabla NACC_ADSP_PHC_Biomarker_2024, con datos sobre los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo incluyendo $A\beta_{42}$ y pTau.

La base de datos NACC se limpió y procesó mediante la función `get_NACC` obteniéndose la tabla NACCV2 con los datos relevantes. Posteriormente, se integró NACCV2 con NACC_ADSP_PHC_Biomarker_2024 mediante el ID del paciente y la visita correspondiente. Se definieron los grupos por estado cognitivo (CN, MCI) y versión UDS (UDS1-2, UDS3). Se conservaron únicamente las primeras visitas de cada participante y pacientes con edad basal mayor o igual a 60 años.

Algorithm 11: Preparación de los datos

Input: NACCV2, NACC_ADSP_PHC_Biomarker_2024

Output: Banco de datos final

- 1 Cargar ambas bases
 - 2 Unir por identificador y visita
 - 3 Conservar solo la primera visita de cada sujeto
 - 4 **if** nUDS elegido es 1 o 2:
 - 5 Seleccionar sujetos pertenecientes a UDS 1 y UDS 2 y edad mínima 60 años
 - 6 **if** nUDS elegido es 3:
 - 7 Seleccionar sujetos pertenecientes a UDS 3 y edad mínima 60 años
 - 8 **else:** Seleccionar todos los sujetos de edad mínima 60 años
 - 9 **if** grupo elegido es 1:
 - 10 Seleccionar sujetos con NACCUDSD igual a 1 que cumplan el nUDS escogido previamente
 - 11 **if** grupo elegido es 2:
 - 12 Seleccionar sujetos con NACCUDSD igual a 3 que cumplan el nUDS escogido previamente
 - 13 **else:** Seleccionar todos los sujetos
 - 14 Conservar solo la primera visita de cada sujeto
-

En cada grupo se calculó el total de pacientes, convertidores y no convertidores. Se realizaron los histogramas de tiempo de conversión y censura de los participantes totales. No obstante, para clasificar a los pacientes en A+ y A-, en NACC se utilizó el umbral pTau/ $A\beta_{42}$ igual a 0.118 (frente a 0.028 en ADNI), determinado iterativamente para garantizar equivalencia entre bases de datos

Se elaboraron histogramas de los tiempos de conversión y censura solo para pacientes con biomarcadores de punción lumbar disponibles. Sobre estos histogramas se superpusieron las distribuciones de pacientes A+ para comparación directa con

la población total CSF. Se calcularon indicadores clave, como el porcentaje de participantes que convirtió en los primeros cuatro años y el porcentaje de estables con seguimiento mínimo de cuatro años.

Todo el análisis se realizó con programación en Python, usando el entorno Spyder. El código de este experimento se encuentra en la siguiente ruta: */Demo/Tiempos-ConversionCensuraNACC*.

4.4. Análisis de los dominios cognitivos y tests neuropsicológicos en ADNI y en NACC

Se siguió el trabajo con un análisis de los tests neuropsicológicos y los dominios cognitivos en pacientes cognitivamente normales y con deterioro cognitivo leve. Se estratificaron los pacientes por estado patológico de Alzheimer (A+/A-) y vascular (V+/V-), siguiendo el mismo procedimiento de los experimentos anteriores. Además, se analizó el número de pacientes convertidores en los primeros 4 años y de estables con seguimiento mínimo de cuatro años. También se calcularon los pacientes con APOE4 y sexo femenino. Se calculó la significancia estadística de la patología vascular y de Alzheimer mediante el test de chi cuadrado y el valor de p .

Primero se llevó a cabo el análisis en la cohorte de ADNI, utilizando cuatro fuentes de datos:

- La base ADNIMERGE, con información clínica, demográfica, genética y neuropsicológica del estudio ADNI, para conocer el estado cognitivo de los pacientes.

- La tabla CSF, con datos sobre los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo obtenidos con ensayos Elecsys incluyendo $A\beta_{42}$ y pTau.

- La tabla UCD_WMH_DATA, con medidas de volumen de WMH extraídas de imágenes de resonancia magnética FLAIR, procesadas por el grupo de la Universidad de California (University of California Davis, UCD).

- La tabla UWNPSYCHSUM, que resume la batería neuropsicológica de ADNI en cuatro índices compuestos estandarizados de los dominios cognitivos clave: memoria, función ejecutiva, lenguaje y visoespacial.

Se llevó a cabo el estudio de dos formas diferentes, utilizando la tabla ADNIMERGE para los datos de los biomarcadores CSF o empleando la tabla CSF.

Primero se utilizó la base ADNIMERGE para calcular el tiempo de conversión usando la variable *onset*.

Algorithm 12: Obtención del tiempo de conversión

Input: ADNIMERGE

Output: Tiempo de conversión

- 1 **for** cada paciente **in** ADNIMERGE
 - 2 Definir el tiempo cero como la fecha de conversión, o la última visita si el paciente es estable
 - 3 Calcular la variable onset como la diferencia entre la fecha de cada visita y el tiempo cero
 - 4 Determinar el tiempo de conversión en meses a partir de la variable onset
 - 5 Asignar el valor de tiempo de conversión baseline a todas las visitas del paciente
-

A continuación, se definieron dos grupos diagnósticos: grupo 1 (CN) y grupo 2 (MCI).

Algorithm 13: Clasificación por grupos

Input: ADNIMERGE

Output: Elección de grupo

- 1 Cargar ADNIMERGE
 - 2 **if** grupo elegido es 1:
 - 3 Seleccionar sujetos con baseline CN o SMC
 - 4 **if** grupo elegido es 2:
 - 5 Seleccionar sujetos con baseline EMCI o LMCI
 - 6 **else:** Seleccionar todos los sujetos
-

Se unió la tabla ADNI con la UWNPSYCHSUM mediante el identificador del paciente y la visita. En el segundo experimento se unió también con la tabla CSF. Se mantuvo solamente la primera visita y se eliminaron aquellas sin datos de $A\beta_{42}$ o pTau.

Algorithm 14: Preparación de los datos

Input: ADNIMERGE, base CSF, tabla UWNPSYCHSUM

Output: Banco de datos final

- 1 Cargar UWNPSYCHSUM Unir ADNIMERGE y UWNPSYCHSUM por identificador y visita creando la tabla ADNI **if** Experimento 2 es elegido:
 - 2 Cargar base CSF
 - 3 Unir ADNI y CSF por identificador y visita
 - 4 Conservar sólo primeras visitas
 - 5 Eliminar visitas sin valores de $A\beta_{42}$ o pTau
-

Se calcularon las estadísticas de pacientes estables y conversores. A continuación, los pacientes se clasificaron según la definición biológica de la enfermedad de Alzheimer propuesta por Jack et al. (2024) [29]. Para ello, se calculó el cociente pTau/ $A\beta_{42}$ y se aplicó el umbral 0.028 establecido por Hansson et al. (2018) [28]. Esto permitió clasificar a los sujetos como A+ (perfil biomarcador compatible con Alzheimer) o A-, calculando también sus estadísticas entre estables y progresores.

Se prosiguió uniendo la tabla obtenida con la tabla UCD_WMH_DATA por identificador del paciente y la visita. Se mantuvo la primera visita disponible con datos de los biomarcadores de CSF y volumen de WMH. Se volvieron a calcular las estadísticas de progresores y estables en los grupos A+ y A-.

A demás, se clasificó a los pacientes según la presencia de patología vascular medida por el volumen de WMH, utilizando un umbral de 10 mL para distinguir entre presencia (V+) y ausencia (V-) de hiperintensidades de sustancia blanca significativas, tal como se definió previamente en la recreación del experimento de Maillard. Tanto en el grupo A- como en A+, se calculó la media y la desviación estándar de los cuatro dominios cognitivos mencionados anteriormente, del APOE4, del sexo femenino y de las puntuaciones de los tests neuropsicológicos siguientes:

- Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDRSB)
- Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC)
- Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 13 (ADAS13)

Finalmente, se calculó el p-valor en A+ y A- para estudiar la existencia de diferencia significativa entre los subgrupos V+ y V-.

Todo el análisis se realizó mediante programación en Python, utilizando el entorno Spyder.

El código correspondiente a este estudio se encuentra en la ruta: */Demo/Cognition/CognitionADNI*.

A continuación, se repitió el experimento en la cohorte NACC. Se emplearon cuatro fuentes de datos:

- La base *investigator_nacc71* contiene información demográfica, sobre estados cognitivos, tests neuropsicológicos por dominios, evaluación funcional y enfermedades vasculares.

- La tabla *NACC_ADSP_PHC_FLAIR_2024* contiene volúmenes totales de WMH armonizados.

- La tabla *NACC_ADSP_PHC_Biomarker_2024*, con datos sobre los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo incluyendo A β 42 y pTau.

- La tabla *NACC_ADSP_PHC_Cognition_2024*, con datos sobre los dominios cognitivos clave armonizados: memoria, función ejecutiva y lenguaje.

El banco de datos final se obtuvo uniendo las cuatro tablas a partir del número de identificación del paciente y la visita correspondiente.

El procedimiento seguido se resume en el siguiente pseudo-código:

Algorithm 15: Preparación de los datos

Input: investigator_nacc71, NACC_ADSP_PHC_FLAIR_2024,
 NACC_ADSP_PHC_Biomarker_2024,
 NACC_ADSP_PHC_Cognition_2024

Output: Banco de datos final

- 1 Cargar las tablas investigator_nacc71, NACC_ADSP_PHC_FLAIR_2024,
 NACC_ADSP_PHC_Biomarker_2024
 - 2 Mantener las columnas de interés
 - 3 Unir por identificador y visita
 - 4 Mantener sólo visita basal de NACC_ADSP_PHC_Biomarker_2024
 - 5 Cargar tabla NACC_ADSP_PHC_Cognition_2024
 - 6 Unir por identificador y visita
 - 7 Mantener la primera visita con valor de WMH válido
-

A continuación, se definieron los grupos por estado cognitivo (CN, MCI) y versión UDS (UDS1-2, UDS3). Se conservaron pacientes con edad basal mayor o igual a 60 años.

Algorithm 16: Definición de grupos

Input: Banco de datos final

Output: Banco de datos final según el grupo escogido

- 1 **if** nUDS elegido es 1 o 2:
 - 2 Seleccionar sujetos pertenecientes a UDS 1 y UDS 2 y edad mínima 60 años
 - 3 **if** nUDS elegido es 3:
 - 4 Seleccionar sujetos pertenecientes a UDS 3 y edad mínima 60 años
 - 5 **else:** Seleccionar todos los sujetos de edad mínima 60 años
 - 6 **if** grupo elegido es 1:
 - 7 Seleccionar sujetos con NACCUDSD igual a 1 que cumplan el nUDS escogido previamente
 - 8 **if** grupo elegido es 2:
 - 9 Seleccionar sujetos con NACCUDSD igual a 3 que cumplan el nUDS escogido previamente
 - 10 **else:** Seleccionar todos los sujetos
 - 11 Conservar solo la primera visita de cada sujeto
-

Se calcularon las estadísticas totales de pacientes estables, conversores y las medias de los tests neuropsicológicos y de los dominios cognitivos.

A continuación, se seleccionaron los sujetos con punción lumbar y se recalcularon las estadísticas. Los pacientes se clasificaron según la compatibilidad de un perfil biomarcador con Alzheimer (A+) o no (A-) empelando el umbral $p\text{Tau}/A\beta42$ igual a 0.118 explicado anteriormente. Se volvieron a calcular las estadísticas en sujetos A+ y A- por separado y el p-valor.

Se continuó seleccionando los sujetos con valores válidos de WMH y se recalcularon las estadísticas. Se mantuvo el umbral de 10 ml para clasificar a los pacientes

según la presencia de patología vascular. Tanto en el grupo V- como en V+, se calculó la media y la desviación estándar de los cuatro dominios cognitivos mencionados anteriormente, del APOE4, del sexo femenino y de las puntuaciones de los tests neuropsicológicos. Se estudió el p-valor entre V+ y V-.

Por último se calcularon las estadísticas en pacientes con valores de punción lumbar y WMH válidos, para estudiar la existencia de diferencia significativa entre los subgrupos AV.

Todo el análisis se realizó mediante programación en Python, utilizando el entorno Spyder. El código correspondiente a este estudio se encuentra en la ruta: */Demo/Cognition/CognitionNACC*.

4.5. Reproducción del experimento de Mukherjee et al. (2023)[47]

Se continuó el estudio con la reproducción y validación los resultados de Mukherjee et al. (2023) [47] sobre la armonización y cocalibración de puntuaciones cognitivas en cuatro dominios: memoria, función ejecutiva, lenguaje y visuoespacial.

Se centró la reproducción exclusivamente en las cohortes de ADNI y de NACC, comparando sus características demográficas y clínicas para verificar su representatividad. Específicamente, se replican la Tabla 1 y Figura 5 (ADNI) junto con la Tabla 3 y Figura 7 (NACC).

Para ADNI se emplearon dos tablas de datos:

- La base ADNIMERGE, con información clínica, demográfica, genética y neuropsicológica del estudio ADNI, para conocer el estado cognitivo de los pacientes.
- La tabla UWNPSYCHSUM, que resume la batería neuropsicológica de ADNI en cuatro índices compuestos estandarizados de los dominios cognitivos clave: memoria, función ejecutiva, lenguaje y visoespacial.

Para NACC se utilizaron dos tablas diferentes de datos:

- La base investigator_nacc71 contiene información demográfica, sobre estados cognitivos, tests neuropsicológicos por dominios, evaluación funcional y enfermedades vasculares.
- La tabla NACC_ADSP_PHC_Cognition_2024 con información más detallada y completa de las puntuaciones de los dominios cognitivos de la memoria, función ejecutiva y lenguaje.

Primero se reprodujeron la tabla 1 y la figura 5 con la cohorte ADNI. Se cargaron las tablas necesarias y se unieron mediante el identificador del paciente y la visita. Solamente se mantuvo la primera visita de cada paciente.

Para la tabla 1, se calculó la media y la desviación estándar de la edad de los pacientes y de los años de educación. También se obtuvo el número de pacientes con APOE4, el número de mujeres, de personas blancas, latinas, no hispano, africanas y asiáticas. Se calculó el número de personas cognitivamente normales, con deterioro cognitivo leve y con demencia.

Para la figura 5, se eliminaron los datos con valores nulos en los dominios cognitivos y se realizaron gráficos de violín para cada uno.

Algorithm 17: Tabla 1 y figura 5. ADNI

Input: ADNIMERGE, tabla UWNPSYCHSUM

Output: Tabla 1 y figura 5

- 1 Cargar ADNIMERGE
 - 2 Cargar UWNPSYCHSUM
 - 3 Unir ADNIMERGE y UWNPSYCHSUM por identificador y visita creando la tabla ADNI
 - 4 Conservar sólo primeras visitas
 - 5 **Tabla 1**
 - 6 Calcular media y desviación estándar de portadores de APOE4 y años de educación
 - 7 Calcular número de pacientes blancos, latinos, no hispanos, africanos y asiáticos
 - 8 Calcular número de pacientes con CN, MCI o AD
 - 9 **Figura 5**
 - 10 Eliminar datos nulos de los dominios cognitivos
 - 11 Realizar gráficos de violín para cada dominio
-

Para la tabla 3 y figura 7, se siguió el mismo proceso que para ADNI, limpiando adecuadamente las tablas de NACC y diferenciando entre UDS1y2 y UDS3. Se mantuvieron aquellos pacientes con edad basal mayor o igual a 60

Algorithm 18: Tabla 3 y figura 7. NACC

Input: investigator_nacc71, tabla NACC_ADSP_PHC_Cognition_2024

Output: Tabla 3 y figura 7

- 1 Cargar y limpiar investigator_nacc71
 - 2 Cargar NACC_ADSP_PHC_Cognition_2024
 - 3 Unir ADNIMERGE y UWNPSYCHSUM por identificador y visita
 - 4 Conservar sólo primeras visitas y pacientes con edad basal igual o mayor a 60
 - 5 Clasificar en UDS1y2 y UDS3
 - 6 **Tabla 3**
 - 7 Para cada UDS:
 - 8 Calcular media y desviación estándar de portadores de APOE4 y años de educación
 - 9 Calcular número de pacientes blancos, latinos, no hispanos, africanos y asiáticos
 - 10 Calcular número de pacientes con CN, MCI o AD
 - 11 **Figura 7**
 - 12 Para cada UDS:
 - 13 Eliminar datos nulos de los dominios cognitivos
 - 14 Realizar gráficos de violín para cada dominio
-

Todo el análisis se realizó mediante programación en Python, utilizando el entorno Spyder. El código correspondiente a este estudio se encuentra en la ruta: */Demo/Mukherjee*.

4.6. Análisis de supervivencia. Curvas de Kaplan-Meier en ADNI

Se prosiguió con un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier en pacientes cognitivamente normales y con deterioro cognitivo leve. Los participantes se estratificaron por estado patológico de Alzheimer (A+/A-) siguiendo el mismo criterio del análisis previo de tiempos de conversión y censura. Se estudió también la influencia de la patología vascular a través del volumen de hiperintensidades de la sustancia blanca. Además, se analizó el número de pacientes convertidores en los primeros 4 años y de estables con seguimiento mínimo de cuatro años. Se calculó la significancia estadística de la patología vascular y de Alzheimer mediante el test de chi cuadrado y el valor de p. Finalmente se representaron las curvas de Kaplan-Meier con los intervalos de confianza para cada caso.

Se emplearon tres fuentes de datos:

- La base ADNIMERGE, con información clínica, demográfica, genética y neuropsicológica del estudio ADNI, para conocer el estado cognitivo de los pacientes.
- La tabla CSF, con datos sobre los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo obtenidos con ensayos Elecsys incluyendo A β 42 y pTau.

- La tabla UCD_WMH_DATA, con medidas de volumen de WMH extraídas de imágenes de resonancia magnética FLAIR, procesadas por el grupo de la Universidad de California (University of California Davis, UCD).

Se llevaron a cabo tres experimentos. En primer lugar (Experimento 1), se utilizó únicamente la tabla ADNIMERGE, que posteriormente se unió con la base WMH mediante el identificador del paciente y la visita correspondiente para diferenciar entre sujetos con patología vascular (V+) y sin ella (V-). Se conservó la primera visita de cada paciente con un valor de volumen de WMH válido (no NaN).

Algorithm 19: Preparación de los datos 1

Input: ADNIMERGE, tabla WMH

Output: Banco de datos final 1

- 1 **if** Forma 1 es elegida:
 - 2 Cargar base ADNIMERGE
 - 3 Realizar cálculos, estadísticas y curvas de Kaplan-Meier
 - 4 Cargar tabla WMH
 - 5 Unir ambas tablas por identificador y visita
 - 6 Eliminar visitas sin valores de $A\beta 42$ o $p\tau$
 - 7 Conservar solo la primera visita de cada sujeto con valor de WMH total válido
 - 8 Repetir cálculos añadiendo clasificación V+ y V-
-

A continuación, se repitió el Experimento 1 (Experimento 2) pero en vez de partir solamente de la tabla ADNIMERGE, ésta se unió a la base CSF mediante el identificador del paciente y la visita. Se eliminaron las visitas sin valores de $A\beta 42$ o $p\tau$ y se conservaron únicamente las primeras visitas. Posteriormente, la tabla resultante se unió con la base WMH siguiendo el mismo procedimiento descrito en la primera aproximación.

Algorithm 20: Preparación de los datos 2

Input: ADNIMERGE, base CSF, tabla WMH

Output: Banco de datos final 2

- 1 **if** Forma 2 es elegida:
 - 2 Cargar base ADNIMERGE y CSF
 - 3 Unir por identificador y visita
 - 4 Eliminar visitas sin valores de $A\beta 42$ o $p\tau$
 - 5 Conservar sólo primeras visitas
 - 6 Realizar cálculos, estadísticas y curvas de Kaplan-Meier
 - 7 Cargar tabla WMH
 - 8 Unir ambas tablas por identificador y visita
 - 9 Eliminar visitas sin valores de $A\beta 42$ o $p\tau$
 - 10 Conservar solo la primera visita de cada sujeto con valor de total-WMH válido
 - 11 Repetir cálculos añadiendo clasificación V+ y V-
-

Se definieron tres grupos diagnósticos: grupo 1 (CN), grupo 2 (MCI) y grupo 3 (AD).

Algorithm 21: Clasificación por grupos

Input: ADNIMERGE**Output:** Elección de grupo

- 1 Cargar ADNIMERGE
 - 2 **if** grupo elegido es 1:
 - 3 Seleccionar sujetos con baseline CN o SMC
 - 4 **if** grupo elegido es 2:
 - 5 Seleccionar sujetos con baseline EMCI o LMCI
 - 6 **if** grupo elegido es 3:
 - 7 Seleccionar sujetos con baseline AD
 - 8 **else:** Seleccionar todos los sujetos
-

Los pacientes se clasificaron según la definición biológica de la enfermedad de Alzheimer propuesta por Jack et al. (2024) [29]. Para ello, se calculó el cociente $p\text{Tau}/A\beta_{42}$ y se aplicó el umbral 0.028 establecido por Hansson et al. (2018) [28]. Esto permitió clasificar a los sujetos como A+ (perfil biomarcador compatible con Alzheimer) o A-.

En cada grupo se calculó el número total de pacientes, el número de convertidores en los primeros 4 años y el de no convertidores con un seguimiento mínimo de 4 años. El tiempo de conversión se extrajo de la variable *onset*.

Algorithm 22: Obtención del tiempo de conversión

Input: ADNIMERGE**Output:** Tiempo de conversión

- 1 **for** cada paciente **in** ADNIMERGE
 - 2 Definir el tiempo cero como la fecha de conversión, o la última visita si el paciente es estable
 - 3 Calcular la variable *onset* como la diferencia entre la fecha de cada visita y el tiempo cero
 - 4 Determinar el tiempo de conversión en meses a partir de la variable *onset*
 - 5 Asignar el valor de tiempo de conversión baseline a todas las visitas del paciente
-

A continuación, se clasificó a los pacientes según la presencia de patología vascular medida por el volumen de WMH, utilizando un umbral de 10 mL para distinguir entre presencia (V+) y ausencia (V-) de hiperintensidades de sustancia blanca significativas, tal como se definió previamente en la recreación del experimento de Maillard.

Las diferencias entre los subgrupos definidos por A+/A- y V+/V- se analizaron mediante el test de log-rank, empleando la estadística chi-cuadrado y el valor p. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con $p < 0.05$.

Para terminar, se realizó el Experimento 3, en el que se analiza exclusivamente el biomarcador V.

Todo el análisis se realizó mediante programación en Python, utilizando el entorno Spyder. El código correspondiente a este estudio se encuentra en la ruta: */Demo/KaplanMeier*.

4.7. Modelos de Progresión de la Enfermedad en ADNI

Finalmente, se alcanzó uno de los objetivos principales del proyecto: la obtención de los Modelos de Progresión de la Enfermedad. Para ello, se evaluó primero la precisión de Leaspy (librería de Python) y RPDPM (modelo estadístico) en el cálculo de la edad de conversión, el tiempo hasta la conversión y la clasificación de pacientes cognitivamente normales y con deterioro cognitivo leve en grupos estables o progresores, así como en la distribución de estos sujetos según su reserva cognitiva. Una vez validado su rendimiento, se generaron los modelos de progresión tanto para el ratio $p\text{-tau}/\beta$ como para el volumen de hiperintensidades de sustancia blanca.

Se emplearon cuatro fuentes de datos:

- La tabla `tau_leaspy`, que contiene los parámetros temporales estimados por el modelo Leaspy, incluyendo el desplazamiento temporal individual (τ) y, en algunos casos, la velocidad de progresión. Permite situar a cada paciente en un eje común de progresión de la enfermedad.

- La tabla `tSample_tTray_7_8_tau_10_0y`, incluye las trayectorias medias del modelo, las muestras temporales individuales y los valores de τ utilizados para alinear a los pacientes. Representa la evolución simulada de los biomarcadores en una ventana temporal de -10 a 0 años.

- La tabla `data_preAD_model_multi_CSF_MRI`, que integra biomarcadores de CSF y neuroimagen junto con variables clínicas y demográficas. Es el conjunto de datos limpio y fusionado utilizado para entrenar el modelo multivariado de progresión.

- La tabla `tSample_tTray_7_8_tau_MCI_10_0y`, contiene las mismas trayectorias y tiempos estimados que la tabla general, pero filtrados exclusivamente para pacientes con MCI. Permite analizar su posición temporal dentro del modelo y comparar subgrupos.

Los datos se prepararon unificando las fuentes anteriores, limpiando las etiquetas clínicas, alineando los sujetos entre tablas y seleccionando los parámetros temporales correspondientes al modelo elegido (Leaspy o RPDPM).

Algorithm 23: Preparación de los datos para DPM

Input: tau_leaspy, tSample_tTray_7_8_tau_10_0y,
data_preAD_model_multi_CSF_MRI,
tSample_tTray_7_8_tau_MCI_10_0y

Output: Datos alineados para el modelo seleccionado

- 1 Cargar edades, etiquetas y sujetos procesados
 - 2 Limpiar espacios y estandarizar etiquetas clínicas
 - 3 Definir grupos: MCI, pCU y sCU
 - 4 **if** modelo elegido es Leaspy:
 - 5 Cargar parámetros tau desde tau_leaspy
 - 6 **if** modelo elegido es RPDPM:
 - 7 Cargar tau general desde tSample_tTray_7_8_tau_10_0y
 - 8 Sustituir valores MCI con tSample_tTray_7_8_tau_MCI_10_0y
 - 9 Cargar etiquetas desde data_preAD_model_multi_CSF_MRI
 - 10 Alinear sujetos entre las tablas
 - 11 Eliminar filas sin valores válidos de tau
-

Para el primer experimento, se estimó la edad de conversión, el tiempo hasta la conversión y el número de pacientes en cada grupo, con el objetivo de compararlos con los valores reales de ADNI. Además, se calculó la correlación entre las estimaciones del modelo y los datos observados mediante análisis directo y bootstrap.

Algorithm 24: Cálculo de edad de conversión y tiempo hasta conversión

Input: Edades, etiquetas, parámetros tau

Output: Edad de conversión y tiempo hasta conversión

- 1 Calcular tau medio por sujeto pCU
 - 2 Identificar primera visita MCI para cada sujeto pCU
 - 3 Estimar edad de conversión como media entre visitas previas
 - 4 Calcular tiempo hasta conversión restando la edad basal
 - 5 Construir matrices bootstrap para edad y tiempo de conversión
 - 6 Calcular correlaciones entre valores reales y estimados
-

Además, se evaluó la estabilidad clínica de los sujetos cognitivamente normales estables (sCU) y de los sujetos con deterioro cognitivo leve estables (sMCI). Para ello, se comparó la edad estimada por el modelo con la edad observada y se calculó el porcentaje de sujetos correctamente clasificados, tanto en el análisis directo como mediante bootstrap.

Algorithm 25: Evaluación de estabilidad clínica

Input: Edades, tau, grupos clínicos

Output: Porcentaje de sujetos correctamente clasificados

- 1 Calcular tau medio para sujetos sCU y sMCI
 - 2 Obtener edad máxima o edad basal según el grupo
 - 3 Calcular diferencia entre tau estimado y edad observada
 - 4 Estimar porcentaje de sujetos correctamente clasificados
 - 5 Repetir el cálculo mediante bootstrap
 - 6 Obtener métricas finales de estabilidad
-

Para el segundo experimento, se analizó la distribución de los parámetros temporales estimados por los modelos de progresión (Leaspy y RPDPM) con el objetivo de evaluar la coherencia temporal entre los sujetos cognitivamente normales (sCU y pCU) y los sujetos con deterioro cognitivo leve (MCI).

Para ello se utilizaron las mismas tablas que en el análisis anterior. Se recalcularon los grupos clínicos, se estimó la edad de inicio de MCI en los sujetos pCU y se obtuvo la reserva temporal de cada grupo como la diferencia entre la edad observada y la edad estimada por el modelo. Finalmente, se evaluó el porcentaje de sujetos correctamente clasificados y se generaron histogramas con las distribuciones resultantes.

Algorithm 26: Distribución de tau y cálculo de reserva temporal

Input: Edades, etiquetas, tau general y tau MCI

Output: Distribuciones de reserva temporal

- 1 Cargar edades, etiquetas y sujetos procesados
 - 2 Identificar grupos iniciales: MCI, pCU y sCU
 - 3 **if** modelo elegido es Leaspy:
 - 4 Cargar parámetros tau desde tau_leaspy
 - 5 **if** modelo elegido es RPDPM:
 - 6 Cargar tau general desde tSample_tTray_7_8_tau_10_0y
 - 7 Sustituir valores MCI con tSample_tTray_7_8_tau_MCI_10_0y
 - 8 Alinear sujetos entre las tablas
 - 9 Eliminar filas sin valores válidos de tau
 - 10 Recalcular grupos: MCI, pCU y sCU
 - 11 Calcular edad basal y edad máxima por sujeto
 - 12 Calcular tau medio para sujetos CU y MCI
 - 13 Identificar primera visita MCI en sujetos pCU
 - 14 Estimar edad de inicio MCI para pCU
 - 15 Calcular la reserva temporal como la diferencia entre edad observada y edad estimada
 - 16 Separar reservas para sCU, pCU y MCI
 - 17 Calcular número de sujetos correctamente clasificados en cada grupo
 - 18 Calcular correlación entre tiempo hasta conversión y reserva temporal en pCU
 - 19 Generar histogramas de las distribuciones de reserva temporal
-

En el tercer experimento se analizó cómo evolucionan distintos biomarcadores a lo largo del tiempo según las estimaciones de los modelos DPM. Para ello, se tomó como referencia el valor basal del biomarcador seleccionado ($p\tau/A\beta$ o volumen total de WMH) y se clasificó a los sujetos como positivos o negativos en dicho biomarcador ($A\pm$ o $V\pm$).

A continuación, los datos de cada sujeto se alinearon con la escala temporal generada por el modelo y se representaron las trayectorias longitudinales de las puntuaciones en diferentes tests neuropsicológicos. El objetivo fue comprobar si los modelos muestran diferencias claras en la evolución de estos marcadores entre los dos grupos definidos.

Algorithm 27: Progresión longitudinal según biomarcadores

Input: Datos longitudinales, edades, etiquetas, tau, biomarcador elegido

Output: Curvas longitudinales estimadas para grupos A_{\pm} o V_{\pm}

- 1 Cargar datos longitudinales, edades, sujetos y nombres de biomarcadores
 - 2 Identificar grupos iniciales: MCI, pCU y sCU
 - 3 **if** biomarcador elegido es WMH:
 - 4 Extraer valor basal de WMH
 - 5 Definir umbral de 10ml
 - 6 **else** (CSF pTau/ $A\beta$):
 - 7 Extraer valores basales de pTau y $A\beta$
 - 8 Calcular ratio pTau/ $A\beta$
 - 9 Definir umbral de 0.028
 - 10 Filtrar sujetos con valores válidos del biomarcador
 - 11 Recalcular grupos MCI, pCU y sCU tras el filtrado
 - 12 **if** modelo elegido es Leaspy:
 - 13 Cargar parámetros tau desde tau_leaspy
 - 14 **if** modelo elegido es RPDPM:
 - 15 Cargar tau general y tau específico para MCI
 - 16 Alinear sujetos entre datos longitudinales y estimaciones del modelo
 - 17 Eliminar sujetos sin valores válidos de tau
 - 18 Seleccionar biomarcadores longitudinales de interés
 - 19 Definir parámetros del modelo longitudinal (A, D) y límites de representación
 - 20 **for** grupo en A_{\pm} o V_{\pm}
 - 21 Seleccionar sujetos según el umbral del biomarcador
 - 22 Calcular posición temporal individual usando tau
 - 23 Ordenar medidas según la posición temporal
 - 24 Representar curvas longitudinales estimadas para cada biomarcador
-

Todo el análisis se realizó mediante programación en Python, utilizando el entorno Spyder. Los códigos correspondientes a este estudio se encuentra en la ruta: */Demo/DPM*.

4.8. Función get_NACC

La base de datos `investigator_nacc71` se limpió para reducir su tamaño y facilitar el análisis. Se conservaron solo las columnas necesarias y se calcularon los tiempos de conversión y censura de cada paciente. Para automatizar este proceso y generar una versión optimizada y manejable llamada `NACCV2`, se desarrolló la función `get_NACC`.

Algorithm 28: Obtención de la tabla NACCV2

Input: investigator_nacc71
Output: NACCV2

- 1 **for** cada paciente **in** NACC
- 2 Definir el tiempo cero como la fecha de la primera visita
- 3 Calcular *CensureTime* como la diferencia entre la última visita y el tiempo cero
- 4 **if** el diagnóstico basal es CN
- 5 Buscar la primera visita con diagnóstico MCI o demencia
- 6 **else if** el diagnóstico basal es MCI
- 7 Buscar la primera visita con diagnóstico de demencia
- 8 **if** existe conversión
- 9 Obtener la fecha de conversión como el punto medio entre la visita previa y la visita de conversión
- 10 Calcular *ConvertTime* como la diferencia entre la fecha de conversión y el tiempo cero
- 11 Asignar *CONVERT* = 1
- 12 **else**
- 13 El paciente no convierte: *CONVERT* = 0 y *ConvertTime* = 0
- 14 Asignar los valores calculados a todas las visitas del paciente

Todo el análisis se realizó mediante programación en Python, utilizando el entorno Spyder. Los códigos correspondientes a este estudio se encuentra en la ruta: */Demo/get_NACC*.

Capítulo 5

Resultados

5.1. Introducción

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en cada fase del proyecto.

Se inicia con la reproducción del experimento de Maillard (2024) [42] en las cohortes ADNI y NACC, mostrando las estadísticas y gráficos obtenidos. A continuación, se presentan los histogramas de tiempos de conversión y censura en ambas cohortes, seguidos de las curvas de Kaplan-Meier para diferentes grupos seleccionados. Posteriormente, se analizan los dominios cognitivos y tests neuropsicológicos aplicando distintos filtros a los grupos.

Se reproduce el experimento de Mukherjee et al. (2023) [47], incluyendo las tablas 1 y 3, y las figuras 5 y 7. Finalmente, se exponen las curvas de progresión de la enfermedad y la evaluación de precisión de los modelos Leaspy y RPDPM.

En cada fase se realiza un análisis estadístico para evaluar diferencias significativas entre grupos de biomarcadores.

5.2. Reproducción del Experimento de Maillard (2024) [42] en ADNI y en NACC

5.2.1. Tabla 1: Características clínicas y volumétricas de las cohortes ADNI2/GO y ADNI3

Tabla 5.1: Resumen de medidas clínicas y WMH por cohorte (ADNI2-GO y ADNI3).

Variable	ADNI2-GO	ADNI3
CDRSB	1.6 (2.2), n=3537	1.3 (2.3), n=1841
MMSE	27.3 (3.2), n=3575	27.7 (3.3), n=1846
MOCA	23.4 (4.4), n=3514	24.1 (4.5), n=1800
WMH (raw)	7.2 (9.6), n=4429	5.7 (10.2), n=1967
WMH (log)	1.3 (1.2), n=4429	0.8 (1.5), n=1967

Los datos muestran que los puntajes de MMSE y MoCA fueron levemente más altos en ADNI3, sugiriendo menor deterioro cognitivo comparado con ADNI2/GO. Esta tendencia se refleja también en valores menores de CDRSB para ADNI3. Las diferencias posiblemente se deban a cambios en los criterios de inclusión a lo largo de los años.

En cuanto al volumen total de WMH, ADNI2/GO presenta una media superior tanto en valores crudos como transformados a escala logarítmica. Probablemente estas diferencias correspondan a los cambios en la calidad y tipo de secuencias empleadas en las MRI y criterios de inclusión.

5.2.2. Histogramas de distribución de volúmenes de WMH en ADNI

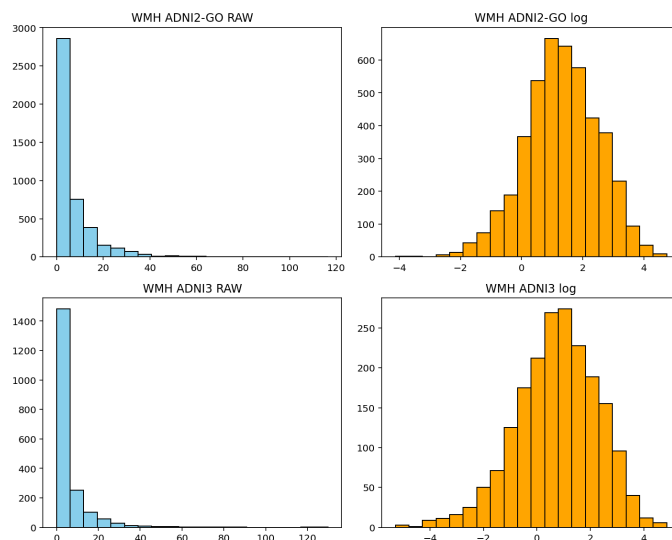


Figura 5.1: Histogramas sobre la distribución del volumen total de WMH tanto en valores crudos (izquierda) como transformados a logaritmo natural (derecha) para las cohortes ADNI2/GO y ADNI3.

Los histogramas representan la distribución del volumen total de WMH en las cohortes ADNI2/GO y ADNI3. En los datos crudos se observa una asimetría positiva marcada con colas hacia valores altos, mientras que los datos transformados mediante logaritmos muestran distribuciones más simétricas.

Estas diferencias visuales confirman la necesidad y efectividad de la transformación para mejorar la normalidad de los datos y facilitar análisis estadísticos.

Se aprecia además que los valores de volumen de WMH tienden a ser mayores en la cohorte ADNI3, fenómeno que puede asociarse tanto a factores biológicos como a diferencias en las técnicas de imagen.

5.2.3. Gráficos violín de volúmenes WMH según diagnóstico cognitivo en ADNI

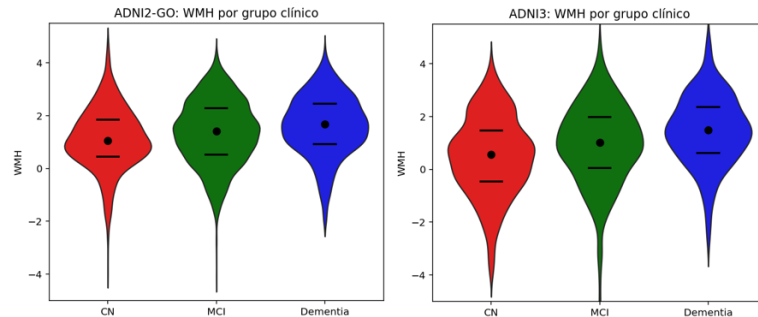


Figura 5.2: Distribución de volúmenes logarítmicos de WMH en ADNI2/GO y ADNI3 diferenciando según el estado cognitivo CN, MCI y Dementia.

Los gráficos violín muestran la distribución de los volúmenes logarítmicos de WMH en las cohortes ADNI2/GO y ADNI3, diferenciando según el estado cognitivo.

En ambos gráficos se observa que los pacientes con diagnóstico de demencia presentan volúmenes significativamente mayores de WMH que aquellos con MCI o CN. Estos hallazgos refuerzan la evidencia sobre la relación entre el volumen de WMH y el estado cognitivo.

También destaca que los volúmenes son mayores en ADNI3, concordando con los observados en las tablas e histogramas previamente presentados.

5.2.4. Valores de corte (cutoff) para volumen de WMH en ADNI

Se calcularon los valores de corte sumando a la media del logaritmo del volumen de WMH, la desviación estándar en cada cohorte, y luego transformando estos valores a la escala original en mililitros, tal como se explicó en la sección Métodos. Los resultados fueron los siguientes:

Cutoff ADNI2/GO: 12.35 mL

Cutoff ADNI3: 9.89 mL

Estos valores sugieren que un volumen medio alrededor de 10 mL puede considerarse una referencia práctica para definir carga significativa de WMH (V+).

5.2.5. Tabla 1: Características clínicas y volumétricas de las cohortes UDS1-2 y UDS3

Tabla 5.2: Resumen de medidas clínicas y WMH por cohorte (UDS1-2 y UDS3).

Variable	UDS1-2	UDS3
CDRSB	1.8 (3.0), n=3596	1.3 (2.5), n=2245
MMSE	26.4 (4.8), n=3525	25.6 (5.5), n=48
MOCA	NaN (NaN), n=0	24.1 (4.9), n=2144
WMH (raw)	8.8 (11.9), n=3596	6.8 (8.9), n=2245
WMH (log)	1.4 (1.4), n=3596	1.4 (1.0), n=2245

Los datos muestran que el puntaje de CDRSB fue levemente más alto en UDS1-2, sugiriendo menor deterioro cognitivo comparado con UDS3. Esta diferencia posiblemente se deba a cambios en los criterios de inclusión a lo largo de los años. En MMSE se obtuvieron valores similares en ambas cohortes, pero en UDS3 solamente se consiguieron datos de 48 pacientes (frente a 3525 en UDS1-2), lo que indica que prácticamente no se realizó esta prueba. Lo mismo ocurrió con el MOCA en UDS1-2, en donde no se obtuvo ni un paciente con este examen.

En cuanto al volumen total de WMH, UDS1-2 mostró medias crudas superiores frente a UDS3, reflejando mayor asimetría en cohortes iniciales. Sin embargo, la transformación logarítmica igualó las medias, confirmando homogeneidad central entre versiones y validando su importancia para análisis comparativos en PHC_FLAIR_2024.

Las desviaciones estándar fueron mayores en UDS1-2, indicando mayor heterogeneidad en los datos.

5.2.6. Histogramas de distribución de volúmenes de WMH en NACC

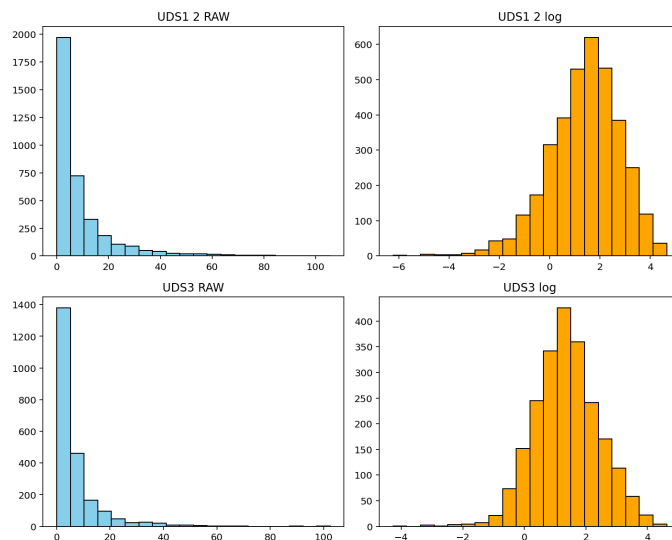


Figura 5.3: Histogramas sobre la distribución del volumen total de WMH tanto en valores crudos (izquierda) como transformados a logaritmo natural (derecha) para las cohortes UDS1-2 y UDS3.

Los histogramas representan la distribución del volumen total de WMH en las cohortes UDS1-2 y UDS3. En los datos crudos se observa una asimetría positiva marcada con colas hacia valores altos, mientras que los datos transformados mediante logaritmos muestran distribuciones más simétricas.

Estas diferencias visuales confirman la necesidad y efectividad de la transformación para mejorar la normalidad de los datos y facilitar análisis estadísticos.

Se aprecia además que los valores de volumen de WMH tienden a ser mayores en la cohorte UDS1-2, fenómeno que puede asociarse tanto a factores biológicos como a diferencias en las técnicas de imagen.

5.2.7. Gráficos violín de volúmenes WMH según diagnóstico cognitivo en NACC

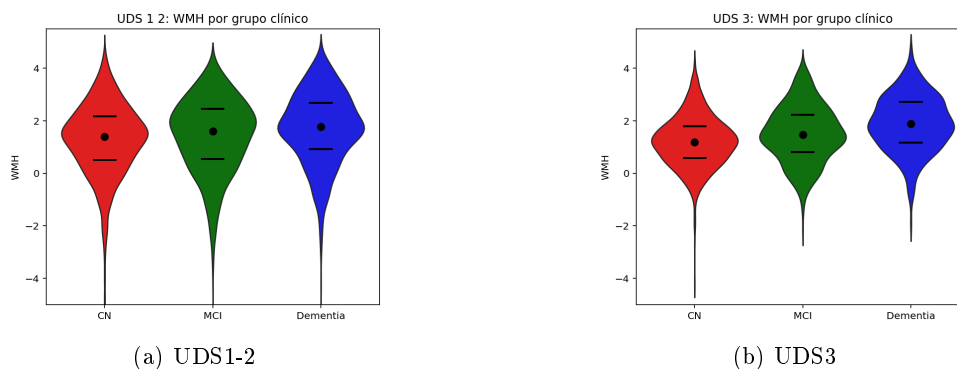


Figura 5.4: Distribución de volúmenes logarítmicos de WMH en UDS1-2 y UDS3 diferenciando según el estado cognitivo CN, MCI y Dementia.

Los gráficos violín muestran la distribución de los volúmenes logarítmicos de WMH en las cohortes UDS1-2 y UDS3, diferenciando según el estado cognitivo. En ambos gráficos se observa que los pacientes con diagnóstico de demencia presentan volúmenes significativamente mayores de WMH que aquellos con MCI o CN. Estos hallazgos refuerzan la evidencia sobre la relación entre el volumen de WMH y el estado cognitivo.

Las medias de los volúmenes son similares en ambas cohortes y las desviaciones estándar son mayores en UDS1-2, concordando con los observados en las tablas e histogramas previamente presentados.

5.2.8. Valores de corte (cutoff) para volumen de WMH en NACC

Se calcularon los valores de corte igual que en ADNI, obteniéndose los siguientes resultados:

Cutoff UDS1-2: 16.43 mL

Cutoff UDS3: 11.32 mL

5.3. Tiempos de conversión y censura en ADNI y en NACC

5.3.1. Histogramas

En ADNI se han obtenido los siguientes histogramas:

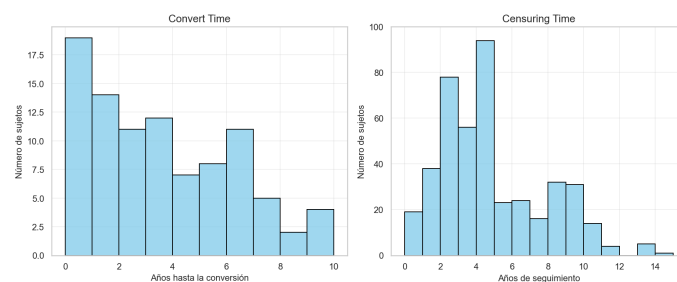


Figura 5.5: Tiempos de conversión y de censura en el grupo 1 (CN) en ADNI

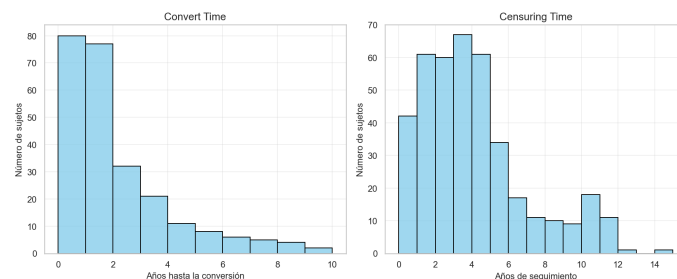


Figura 5.6: Tiempos de conversión y de censura en el grupo 2 (MCI) en ADNI

Los histogramas muestran que en el grupo CN, los tiempos de conversión están más dispersos en el tiempo, mientras que en el grupo MCI se concentran en períodos más cortos, indicando conversiones tempranas. La tendencia es similar para los tiempos de censura.

5.3.2. Información clave en ADNI

Tabla 5.3: Resultados de los grupos CN y MCI en ADNI

Métrica (% respecto pacientes totales)	CN	MCI
Pacientes totales	533	653
Estables (%)	439 (82.4 %)	404 (61.9 %)
Progresivos (%)	94 (17.6 %)	249 (38.1 %)
Converts (follow-up 4 años)	63 (11.8 %)	221 (33.8 %)
Fast-stable (follow-up 4 años)	285 (53.5 %)	291 (44.6 %)
All A- (%)	412 (77.3 %)	297 (45.5 %)
All A+ (%)	121 (22.7 %)	356 (54.5 %)
Stable A- (%)	360 (82.0 %)	252 (62.4 %)
Stable A+ (%)	79 (18.0 %)	152 (37.6 %)
Progressing A- (%)	52 (55.3 %)	45 (18.1 %)
Progressing A+ (%)	42 (44.7 %)	204 (81.9 %)

En el grupo CN, el 82,4 % de los pacientes permaneció estable. De los que convirtieron, el 67 % lo hizo en los primeros cuatro años, y el 65 % de los estables tuvo un seguimiento mínimo de cuatro años. Casi un 80 % de los pacientes totales en este grupo eran A-. La mayoría de los estables eran A-. La proporción de A+ aumentó hasta casi el 50 % en los convertidores.

En el grupo MCI, el 62 % permaneció estable. Entre los convertidores, el 89 % lo hizo en los primeros cuatro años, y el 72 % de los estables tuvo seguimiento mínimo de cuatro años. La distribución de A+ y A- fue aproximadamente equitativa en el grupo total. Sin embargo, aunque la mayoría de estables fue A-, entre los que progresaron predominó fuertemente A+ (82 %).

5.3.3. Histogramas NACC

Se han obtenido los siguientes histogramas:

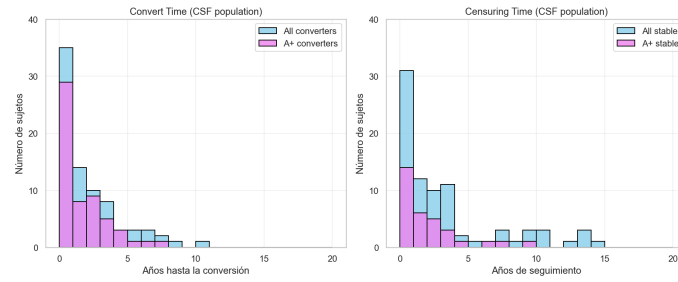


Figura 5.10: Tiempos de conversión y de censura de pacientes con biomarcadores CSF y A+ en el grupo 2 (MCI), cohorte UDS1-2

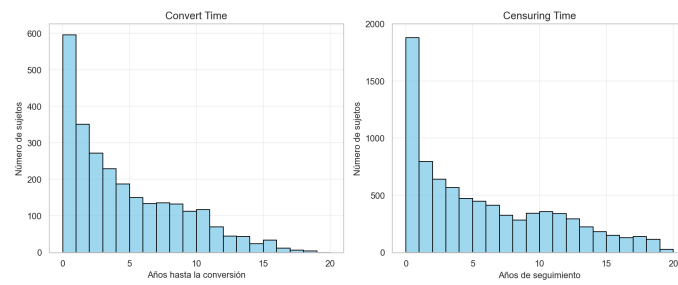


Figura 5.7: Tiempos de conversión y de censura globales en el grupo 1 (CN), cohorte UDS1-2

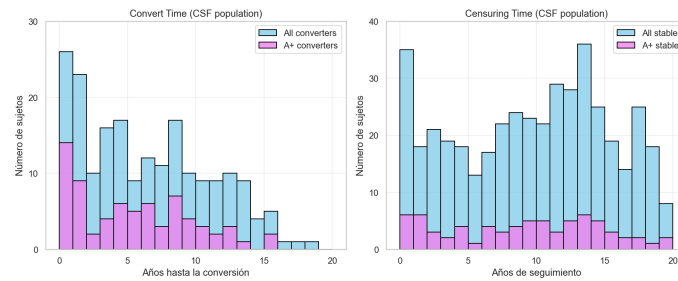


Figura 5.8: Tiempos de conversión y de censura de pacientes con biomarcadores CSF y A+ en el grupo 1 (CN), cohorte UDS1-2

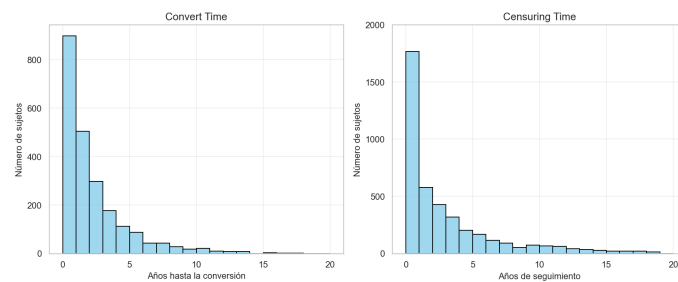


Figura 5.9: Tiempos de conversión y de censura globales en el grupo 2 (MCI), cohorte UDS1-2

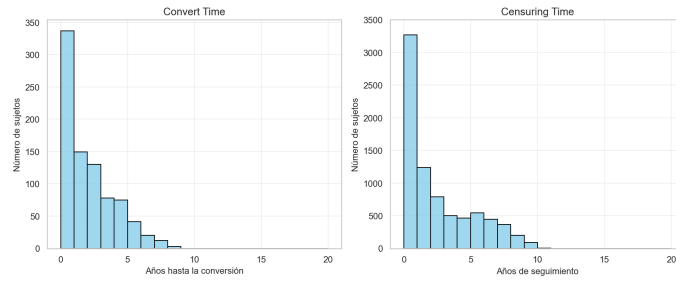


Figura 5.11: Tiempos de conversión y de censura globales en el grupo 1 (CN), cohorte UDS3

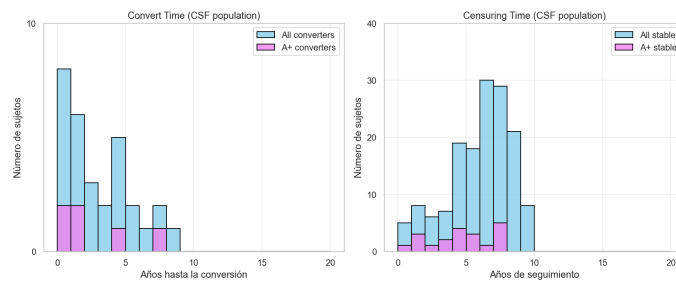


Figura 5.12: Tiempos de conversión y de censura de pacientes con biomarcadores CSF y A+ en el grupo 1 (CN), cohorte UDS3

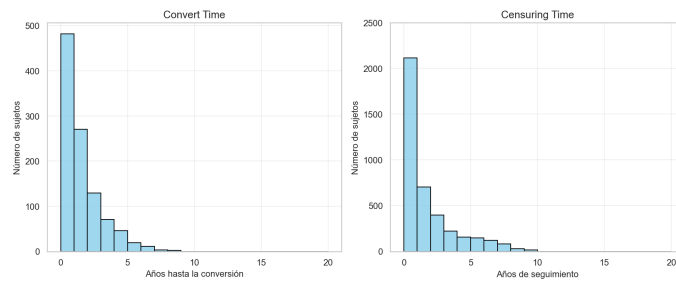


Figura 5.13: Tiempos de conversión y de censura globales en el grupo 3 (MCI), cohorte UDS3

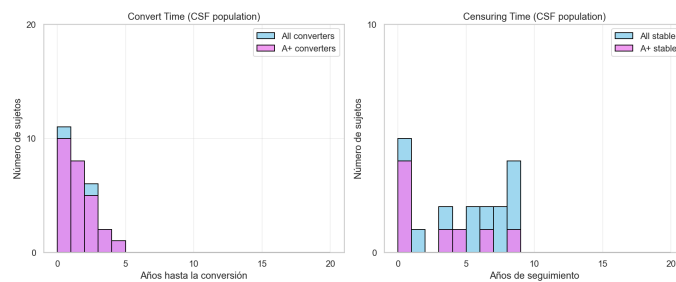


Figura 5.14: Tiempos de conversión y de censura de pacientes con biomarcadores CSF y A+ en el grupo 2 (MCI), cohorte UDS3

5.3.4. Información clave

Tabla 5.4: Resultados del grupo CN en UDS1-2 y UDS3

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor UDS1-2	Valor UDS3
Pacientes totales	10760	8752
Estables (%)	8110 (75.4 %)	7907 (90.3 %)
Progresivos (%)	2650 (24.6 %)	845 (9.7 %)
Converts (follow-up 4 años)	1635 (15.2 %)	769 (8.8 %)
Fast-stable (follow-up 4 años)	4353 (40.5 %)	6265 (71.6 %)
Pacientes con CSF	634	181
Estables (%)	443 (68.5 %)	151 (83.4 %)
Progresivos (%)	200 (31.5 %)	30 (16.6 %)
All A- (%)	491 (77.4 %)	155 (85.6 %)
All A+ (%)	143 (22.6 %)	26 (14.4 %)
Stable A- (%)	362 (83.4 %)	131 (86.8 %)
Stable A+ (%)	72 (16.6 %)	20 (13.2 %)
Progressing A- (%)	129 (64.5 %)	24 (80 %)
Progressing A+ (%)	471 (35.5 %)	6 (20 %)
Converts (follow-up 4 años)	92 (14.5 %)	24 (13.3 %)
Fast-stable (follow-up 4 años)	111 (17.5 %)	45 (24.9 %)

Tabla 5.5: Resultados del grupo MCI en UDS1-2 y UDS3

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor UDS1-2	Valor UDS3
Pacientes totales	6340	5015
Estables (%)	4082 (64.4 %)	3982 (79.4 %)
Progresivos (%)	2258 (35.6 %)	1033 (20.6 %)
Converts (follow-up 4 años)	1990 (31.4 %)	998 (19.9 %)
Fast-stable (follow-up 4 años)	3288 (51.9 %)	3591 (71.6 %)
Pacientes con CSF	163	47
Estables (%)	83 (50.9 %)	19 (40.4 %)
Progresivos (%)	80 (49.1 %)	28 (59.6 %)
All A- (%)	74 (45.4 %)	13 (27.7 %)
All A+ (%)	89 (54.6 %)	34 (72.3 %)
Stable A- (%)	51 (61.4 %)	11 (57.9 %)
Stable A+ (%)	32 (38.6 %)	8 (42.1 %)
Progressing A- (%)	23 (28.7 %)	2 (7.1 %)
Progressing A+ (%)	57 (71.2 %)	26 (92.2 %)
Converts (follow-up 4 años)	70 (42.9 %)	28 (59.6 %)
Fast-stable (follow-up 4 años)	66 (40.5 %)	9 (19.1 %)

5.4. Análisis de los dominios cognitivos y tests neuropsicológicos en ADNI en NACC

Como se menciona en el apartado de Métodos, se realizó el experimento de dos formas. Empleando la base ADNIMERGE para los datos de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (Experimento 1) se obtuvieron los siguientes resultados para el grupo CN:

Tabla 5.6: Experimento 1: Grupo CN con biomarcadores CSF

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	360
Estables (%)	281 (78.1 %)
Progresores (%)	79 (21.9 %)
A- (%)	276 (76.7 %)
A+ (%)	84 (23.3 %)
Estables	
A- (%)	230 (81.9 %)
A+ (%)	51 (18.1 %)
Progresores	
A- (%)	46 (58.2 %)
A+ (%)	33 (41.8 %)

En el grupo CN, el total de pacientes fue de 360. Se obtuvo un 78.1 % de estables y un 23.3 % de pacientes con patología amiloide. Dentro de los estables, la mayoría fueron A-, mientras que en los progresores estuvo prácticamente igual repartido.

Tabla 5.7: Experimento 1: Grupo CN con biomarcadores CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	287
Estables (%)	223 (77.7 %)
Progresores (%)	64 (22.3 %)
A- (%)	222 (77.4 %)
A+ (%)	65 (22.6 %)
Estables	
A- (%)	185 (83.0 %)
A+ (%)	38 (17.0 %)
Progresores	
A- (%)	37 (57.8 %)
A+ (%)	27 (42.2 %)

Al incorporar la tabla UCD_WMH_DATA se redujo la muestra a 287 pacientes y se mantuvieron porcentajes similares.

Tabla 5.8: Experimento 1: Características por subgrupos A- V± del grupo CN y p-valores

Métrica	A- V- (86 %) n = 191	A- V+ (14 %) n = 31	p-valor
Clínicos			
CDRSB	0.04 (0.14)	0.03 (0.12)	0.864
PACC	0.24 (2.49)	-0.83 (2.68)	0.021
ADAS13	8.33 (3.98)	10.65 (4.95)	0.010
WMH	2.93 (2.29)	19.71 (11.01)	-
APOE4 (%)	23.6	12.9	0.274
Female (%)	50.8	45.2	0.699
Cognitivos			
MEM	1.13 (0.59)	0.89 (0.60)	0.045
EF	0.99 (0.87)	0.57 (0.68)	0.009
EF2	0.75 (0.72)	0.39 (0.54)	0.008
LAN	0.85 (0.74)	0.71 (0.60)	0.212
VS	0.22 (0.61)	0.13 (0.76)	0.854

En el grupo CN A-, dentro de los tests neuropsicológicos se obtuvo diferencia significativa entre V+ y V- en PACC y ADAS13, mientras que en los dominios cognitivos en la memoria y en ambas funciones ejecutivas.

Tabla 5.9: Experimento 1: Características por subgrupos A+ V± del grupo CN y p-valores

Métrica	A+ V- (78.5 %) n = 51	A+ V+ (21.5 %) n = 14	p-valor
Clínicos			
CDRSB	0.06 (0.19)	0.07 (0.18)	0.811
PACC	-0.66 (2.61)	-1.46 (2.84)	0.389
ADAS13	8.96 (4.31)	12.19 (4.63)	0.02
WMH	4.40 (2.47)	36.27 (28.63)	-
APOE4 (%)	56.9	42.9	0.530
Female (%)	62.7	50.0	0.579
Cognitivos			
MEM	0.89 (0.66)	0.14 (1.36)	0.028
EF	0.42 (0.87)	0.14 (0.90)	0.483
EF2	0.23 (0.85)	-0.04 (1.07)	0.940
LAN	0.71 (0.70)	0.25 (0.74)	0.058
VS	0.09 (0.83)	-0.08 (0.93)	0.508

Sin embargo, en el grupo CN A+, solamente en el ADAS13 y en la memoria.

5.4. ANÁLISIS DE LOS DOMINIOS COGNITIVOS Y TESTS NEUROPSICOLÓGICOS EN ADNI EN NACC71

Para el grupo MCI se obtuvo:

Tabla 5.10: Experimento 1: Grupo MCI con biomarcadores CSF

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	555
Estables (%)	324 (58.4 %)
Progresores (%)	231 (41.6 %)
A- (%)	246 (44.3 %)
A+ (%)	309 (55.7 %)
Estables	
A- (%)	202 (62.3 %)
A+ (%)	122 (37.7 %)
Progresores	
A- (%)	44 (19.0 %)
A+ (%)	187 (81.0 %)

En el grupo MCI, se incluyeron 555 pacientes, con un 58.4% de estables y un 55.7% con patología amiloide.

Tabla 5.11: Experimento 1: Grupo MCI con biomarcadores CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	400
Estables (%)	261 (65.2 %)
Progresores (%)	139 (34.8 %)
A- (%)	199 (49.8 %)
A+ (%)	201 (50.2 %)
Estables	
A- (%)	172 (65.9 %)
A+ (%)	89 (34.1 %)
Progresores	
A- (%)	27 (19.4 %)
A+ (%)	112 (80.6 %)

Al incluir la tabla UCD_WMh_DATA la muestra se redujo a 400 pacientes, pero se mantuvieron porcentajes similares.

Tabla 5.12: Experimento 1: Características por subgrupos A- V± del grupo MCI y p-valores

Métrica	A- V- (78.4%) n = 156	A- V+ (21.6%) n = 43	p-valor
Clínicos			
CDRSB	1.29 (0.74)	1.30 (0.82)	0.787
PACC	-3.25 (2.92)	-4.08 (2.80)	0.094
ADAS13	12.84 (5.49)	13.52 (5.44)	0.494
WMH	3.07 (2.35)	19.09 (8.90)	-
APOE4 (%)	27.6	18.6	0.320
Female (%)	42.9	51.2	0.432
Cognitivos			
MEM	0.55 (0.66)	0.41 (0.54)	0.187
EF	0.56 (0.89)	0.30 (0.55)	0.050
EF2	0.36 (0.75)	0.19 (0.49)	0.121
LAN	0.47 (0.79)	0.35 (0.66)	0.173
VS	0.07 (0.68)	0.02 (0.72)	0.685

En el grupo MCI A-, se obtuvo diferencia significativa entre V+ y V- solamente en la función ejecutiva.

Tabla 5.13: Experimento 1: Características por subgrupos A+ V± del grupo MCI y p-valores

Métrica	A+ V- (75.1%) n = 151	A+ V+ (24.9%) n = 50	p-valor
Clínicos			
CDRSB	1.67 (0.97)	1.69 (0.84)	0.621
PACC	-6.12 (3.41)	-7.48 (3.96)	0.034
ADAS13	17.71 (6.31)	20.03 (8.14)	0.084
WMH	3.84 (2.46)	20.52 (13.04)	-
APOE4 (%)	72.8	68.0	0.633
Female (%)	43.7	34.0	0.297
Cognitivos			
MEM	-0.03 (0.68)	-0.17 (0.72)	0.235
EF	0.21 (0.92)	-0.42 (0.68)	0.000
EF2	0.07 (0.84)	-0.55 (0.63)	0.000
LAN	0.14 (0.78)	-0.17 (0.82)	0.003
VS	-0.11 (0.79)	-0.22 (0.83)	0.445

Sin embargo, en el grupo MCI A+, se obtuvo diferencia significativa en PACC y muy marcada en ambos dominios ejecutivos y lenguaje.

Utilizando la tabla CSF para los datos de los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (Experimento 2) se obtuvieron los siguientes resultados para el grupo CN:

Tabla 5.14: Experimento 2: Grupo CN con biomarcadores CSF

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	533
Estables (%)	439 (82.4 %)
Progresores (%)	94 (17.6 %)
A- (%)	412 (77.3 %)
A+ (%)	121 (22.7 %)
Estables	
A- (%)	360 (82.0 %)
A+ (%)	79 (18.0 %)
Progresores	
A- (%)	52 (55.3 %)
A+ (%)	42 (44.7 %)

En el grupo CN, el total de pacientes fue de 533, es decir, casi un 50 % más que en el primer experimento. Se obtuvo un 82.4 % de estables y un 22.7 % de pacientes con patología amiloide, coincidiendo aproximadamente con los porcentajes del primer experimento.

Tabla 5.15: Experimento 2: Grupo CN con biomarcadores CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	448
Estables (%)	382 (85.3 %)
Progresores (%)	66 (14.7 %)
A- (%)	349 (77.9 %)
A+ (%)	99 (22.1 %)
Estables	
A- (%)	316 (82.7 %)
A+ (%)	66 (17.3 %)
Progresores	
A- (%)	33 (50.0 %)
A+ (%)	33 (50.0 %)

Al incorporar la tabla UCD_WMH_DATA, la muestra se redujo a 448 pacientes y se mantuvieron porcentajes similares.

Tabla 5.16: Experimento 2: Características por subgrupos A- V± del grupo CN y p-valores

Métrica	A- V- (90.0%) n = 314	A- V+ (10.0%) n = 35	p-valor
Clínicos			
CDRSB	0.04 (0.14)	0.01 (0.08)	0.687
PACC	0.53 (2.41)	-0.21 (2.78)	0.109
ADAS13	8.07 (3.95)	9.76 (4.96)	0.059
WMH	2.64 (2.36)	18.44 (9.71)	-
APOE4 (%)	24.8	17.1	0.423
Female (%)	56.7	54.3	0.927
Cognitivos			
MEM	1.11 (0.57)	0.92 (0.52)	0.086
EF	1.10 (0.84)	0.81 (0.76)	0.060
EF2	0.85 (0.70)	0.56 (0.59)	0.021
LAN	0.95 (0.74)	0.87 (0.64)	0.618
VS	0.23 (0.61)	0.22 (0.65)	0.997

En el grupo CN A-, solamente se obtuvo diferencia significativa en el dominio cognitivo de la función ejecutiva 2.

Tabla 5.17: Experimento 2: Características por subgrupos A+ V± del grupo CN y p-valor

Métrica	A+ V- (83.8%) n = 83	A+ V+ (16.2%) n = 16	p-valor
Clínicos			
CDRSB	0.04 (0.15)	0.09 (0.20)	0.430
PACC	-0.28 (2.60)	-2.01 (2.88)	0.031
ADAS13	8.64 (4.75)	12.04 (4.50)	0.006
WMH	3.28 (2.41)	31.40 (27.03)	-
APOE4 (%)	65.1	37.5	0.074
Female (%)	68.7	62.5	0.848
Cognitivos			
MEM	0.99 (0.61)	0.54 (0.65)	0.010
EF	0.71 (0.80)	0.30 (0.72)	0.069
EF2	0.48 (0.75)	0.11 (0.62)	0.076
LAN	0.81 (0.72)	0.40 (0.59)	0.037
VS	0.19 (0.74)	-0.24 (0.77)	0.025

Sin embargo, en el grupo CN A+, el PACC, ADAS13, la memoria, el lenguaje y la función visuo-espacial mostraron diferencias significativas entre los grupos V+ y V-.

Para el grupo MCI se obtuvo:

Tabla 5.18: Experimento 2: Grupo MCI con biomarcadores CSF

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	653
Estables (%)	404 (61.9 %)
Progresores (%)	249 (38.1 %)
A- (%)	297 (45.5 %)
A+ (%)	356 (54.5 %)
Estables	
A- (%)	252 (62.4 %)
A+ (%)	152 (37.6 %)
Progresores	
A- (%)	45 (18.1 %)
A+ (%)	204 (81.9 %)

En el grupo MCI, se incluyeron 653 pacientes, con un 61.9 % estables y un 54.5 % con patología amiloide, coincidiendo aproximadamente con los porcentajes del primer experimento.

Tabla 5.19: Experimento 2: Grupo MCI con biomarcadores CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	472
Estables (%)	325 (68.9 %)
Progresores (%)	147 (31.1 %)
A- (%)	241 (51.1 %)
A+ (%)	231 (48.9 %)
Estables	
A- (%)	215 (66.2 %)
A+ (%)	110 (33.8 %)
Progresores	
A- (%)	26 (17.7 %)
A+ (%)	121 (82.3 %)

Al incluir la tabla UCD_WMh_DATA la muestra se redujo a 472 pacientes, pero se mantuvieron porcentajes similares.

Tabla 5.20: Experimento 2: Características por subgrupos A- V± del grupo MCI y p-valores

Métrica	A- V- (80.9%) n = 195	A- V+ (19.1%) n = 46	p-valor
Clínicos			
CDRSB	1.32 (0.84)	1.33 (0.84)	0.937
PACC	-3.06 (2.77)	-4.11 (2.83)	0.039
ADAS13	12.81 (5.32)	13.45 (5.31)	0.482
WMH	2.77 (2.36)	19.15 (9.57)	-
APOE4 (%)	24.6	17.4	0.396
Female (%)	42.6	50.0	0.454
Cognitivos			
MEM	0.58 (0.63)	0.43 (0.52)	0.155
EF	0.58 (0.84)	0.33 (0.56)	0.037
EF2	0.38 (0.73)	0.21 (0.51)	0.096
LAN	0.46 (0.75)	0.34 (0.65)	0.167
VS	0.02 (0.70)	0.01 (0.71)	0.860

En cuanto a las diferencias significativas, en el grupo MCI A- solamente mostraron PACC y la función ejecutiva.

Tabla 5.21: Experimento 2: Características por subgrupos A+ V± del grupo MCI y p-valor

Métrica	A+ V- (76.2%) n = 176	A+ V+ (23.8%) n = 55	p-valor
Clínicos			
CDRSB	1.68 (0.96)	1.70 (0.91)	0.732
PACC	-6.21 (3.58)	-7.13 (4.05)	0.132
ADAS13	17.59 (6.34)	19.56 (8.08)	0.129
WMH	3.74 (2.45)	20.33 (12.57)	-
APOE4 (%)	75.6	67.3	0.297
Female (%)	47.2	30.9	0.049
Cognitivos			
MEM	0.03 (0.61)	-0.08 (0.65)	0.179
EF	0.28 (0.90)	-0.36 (0.60)	0.000
EF2	0.13 (0.81)	-0.49 (0.55)	0.000
LAN	0.22 (0.78)	-0.06 (0.75)	0.008
VS	-0.08 (0.77)	-0.12 (0.78)	0.787

Sin embargo, en el grupo MCI A+, se obtuvo diferencia significativa en el sexo femenino, y una clara diferencia en los dominios cognitivos del lenguaje y de la función ejecutiva.

Para NACC se obtuvo:

5.4.1. Grupo CN para UDS1-2

Tabla 5.22: Grupo CN para UDS1-2: población general

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	10760
Estables (%)	8110 (75.4 %)
Progresores (%)	2650 (24.6 %)
CDRSB	20.11(0.36 %)
AGE	73.75(8.07 %)
EDUC	15.59(3.10 %)
APOE4	26.8
Female	64.7
MEM	0.66(0.49 %)
EF	0.63(0.63 %)
LAN	LAN: 0.70(0.60 %)

Sin embargo, para este grupo no se obtuvo ningún paciente con valores válidos de punción lumbar en la visita basal, por lo que sólo se pudo calcular las estadísticas en pacientes con WMH válido.

Tabla 5.23: Grupo CN para UDS1-2: población con WMH válido

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	1448
Estables (%)	1049 (72.4 %)
Progresores (%)	399 (27.6 %)
Estables V- (%)	881 (84.0 %)
Estables V+ (%)	168 (16.0 %)
Progresores V- (%)	286 (71.70 %)
Progresores V+ (%)	113 (28.3 %)
CDRSB	0.18(0.51 %)
AGE	71.25(8.07 %)
EDUC	15.51(3.43 %)
APOE4	29.5
Female	64.8
MEM	0.67(0.52 %)
EF	0.68(0.69 %)
LAN	0.75(0.62 %)

Tabla 5.24: Grupo CN para UDS1-2: población con WMH válido por grupos V+ y V-

Métrica (% respecto pacientes totales)	Pacientes V-	Pacientes V+	p-valor
Pacientes	1167	281	-
CDRSB	0.18(0.51 %)	0.20(0.52 %)	0.794
AGE	69.84(7.60 %)	77.12(7.31 %)	-
EDUC	15.53(3.53 %)	15.41(3.02 %)	-
APOE4	29.5	29.5	0.460
Female	80.4	333.8	0.838
MEM	0.68(0.52 %)	0.60(0.54 %)	0.018
EF	0.74(0.69 %)	0.45(0.602 %)	0.000
LAN	0.81(0.63 %)	0.54(0.54 %)	0.000

5.4.2. Grupo MCI para UDS1-2

Tabla 5.25: Grupo MCI para UDS1-2: población general

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	6340
Estables (%)	4082 (64.4 %)
Progresores (%)	2258 (35.6 %)
CDRSB	1.38(1.13 %)
AGE	74.88(7.89 %)
EDUC	14.94(3.56 %)
APOE4	35.4
Female	50.4
MEM	0.06(0.54 %)
EF	0.08(0.65 %)
LAN	0.15(0.55 %)

Sin embargo, para este grupo sucedió lo mismo que para el grupo cognitivamente normal, es decir, no se obtuvo ningún paciente con valores válidos de punción lumbar en la visita basal, por lo que sólo se pudo calcular las estadísticas en pacientes con WMH válido.

5.4. ANÁLISIS DE LOS DOMINIOS COGNITIVOS Y TESTS NEUROPSICOLÓGICOS EN ADNI EN NACC79

Tabla 5.26: Grupo MCI para UDS1-2: población con WMH válido

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	904
Estables (%)	417 (46.1 %)
Progresores (%)	487 (53.9 %)
Estables V- (%)	319 (76.5 %)
Estables V+ (%)	98 (23.5 %)
Progresores V- (%)	346 (71.0 %)
Progresores V+ (%)	141 (29.0 %)
CDRSB	1.27(1.30 %)
AGE	74.54(7.92 %)
EDUC	14.88(3.82 %)
APOE4	34.8
Female	54.5
MEM	0.10(0.60 %)
EF	0.18(0.66 %)
LAN	0.18(0.54 %)

Tabla 5.27: Grupo MCI para UDS1-2: población con WMH válido por grupos V+ y V- y p-valor

Métrica (% respecto pacientes totales)	Pacientes V-	Pacientes V+	p-valor
Pacientes	665	239	-
CDRSB	1.22(1.24 %)	1.41(1.42 %)	0.145
AGE	72.96(7.59 %)	78.95(7.14 %)	-
EDUC	14.88(3.92 %)	14.87(3.53 %)	-
APOE4	34.8	34.8	0.674
Female	74.1	206.3	0.091
MEM	0.09(0.61 %)	0.11(0.58 %)	0.846
EF	0.21(0.67 %)	0.09(0.62 %)	0.038
LAN	0.21(0.54 %)	0.12(0.54 %)	0.122

5.4.3. Grupo CN para UDS3

Tabla 5.28: Grupo CN para UDS3: población general

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	8752
Estables (%)	7907 (90.3 %)
Progresores (%)	845 (9.7 %)
CDRSB	0.12(0.39 %)
AGE	70.99(6.55 %)
EDUC	16.14(2.82 %)
APOE4	28.1
Female	66.0
MEM	0.89(0.48 %)
EF	0.57(0.65 %)
LAN	0.80(0.58 %)

Tabla 5.29: Grupo CN UDS3: población con CSF válido

Métrica	Valor
Pacientes totales	225
Estables (%)	202 (89.8 %)
Progresores (%)	23 (10.2 %)
A- (%)	174 (77.3 %)
A+ (%)	51 (22.7 %)
CDRSB	0.18(0.50)
AGE	69.94(5.53)
EDUC	16.63(2.93)
APOE4 (%)	38.6
Female (%)	66.2
MEM	1.02(0.53)
EF	0.70(0.70)
LAN	0.93(0.58)

5.4. ANÁLISIS DE LOS DOMINIOS COGNITIVOS Y TESTS NEUROPSICOLÓGICOS EN ADNI EN NACC81

Tabla 5.30: Grupo CN UDS3: CSF válido por grupos A+ y A- y p-valor

Métrica	A-	A+	p-valor
Pacientes	174	51	-
CDRSB	0.20(0.55)	0.13(0.33)	0.908
AGE	69.39(5.33)	71.80(5.85)	0.010
EDUC	16.46(3.04)	17.20(2.48)	0.113
APOE4 (%)	38.6	38.6	0.529
Female (%)	85.6	292.2	0.270
MEM	1.00(0.54)	1.08(0.51)	0.423
EF	0.69(0.71)	0.74(0.68)	0.706
LAN	0.89(0.59)	1.07(0.53)	0.147

Tabla 5.31: Grupo CN UDS3: población con WMH válido

Métrica	Valor
Pacientes totales	2301
Estables (%)	1900 (82.6 %)
Progresores (%)	401 (17.4 %)
V- (%)	2004 (87.1 %)
V+ (%)	297 (12.9 %)
CDRSB	0.16(0.44)
AGE	68.42(7.86)
EDUC	16.22(2.70)
WMH	5.37(7.12)
APOE4 (%)	28.3
Female (%)	65.8
MEM	0.87(0.49)
EF	0.79(0.64)
LAN	0.91(0.58)

Tabla 5.32: Grupo CN UDS3: WMH válido por grupos V+ y V- y p-valor

Métrica	V-	V+	p-valor
Pacientes	2004	297	-
CDRSB	0.16(0.44)	0.18(0.44)	0.610
AGE	67.39(7.45)	75.36(6.94)	0.000
EDUC	16.22(2.71)	16.22(2.63)	0.814
WMH	3.28(2.35)	19.48(11.26)	-
APOE4 (%)	28.3	28.3	0.010
Female (%)	75.6	510.1	0.689
MEM	0.88(0.49)	0.79(0.52)	0.009
EF	0.83(0.63)	0.54(0.60)	0.000
LAN	0.94(0.58)	0.72(0.53)	0.000

Tabla 5.33: Grupo CN para UDS3: población con CSF+WMH válido

Métrica	Valor
Pacientes totales	16
Estables (%)	13 (81.2%)
Progresores (%)	3 (18.8%)
A- (%)	12 (75.0%)
A+ (%)	4 (25.0%)
V- (%)	13 (81.2%)
V+ (%)	3 (18.8%)
CDRSB	0.16(0.30)
AGE	70.50(7.48)
EDUC	17.25(2.14)
WMH	6.65(8.83)
APOE4 (%)	37.5
Female (%)	62.5
MEM	0.92(0.37)
EF	0.60(0.56)
LAN	0.89(0.64)

5.4. ANÁLISIS DE LOS DOMINIOS COGNITIVOS Y TESTS NEUROPSICOLÓGICOS EN ADNI EN NACC83

Tabla 5.34: Grupo CN para UDS3: CSF+WMH por grupos A+ y A-

Métrica	A-	A+	p-valor
Pacientes	12	4	-
CDRSB	0.17(0.33)	0.12(0.25)	0.952
AGE	70.00(6.69)	72.00(10.58)	0.762
EDUC	17.25(2.22)	17.25(2.22)	0.903
APOE4 (%)	37.5	37.5	1.000
Female (%)	83.3	250.0	1.000
MEM	0.91(0.37)	0.96(0.43)	0.925
EF	0.52(0.62)	0.86(0.26)	0.345
LAN	0.87(0.68)	0.95(0.59)	0.777

Tabla 5.35: Grupo Cn para UDS3: CSF+WMH por grupos V+ y V-

Métrica	V-	V+	p-valor
Pacientes	13	3	-
CDRSB	0.15(0.32)	0.17(0.29)	0.840
AGE	69.15(6.84)	76.33(8.74)	0.106
EDUC	17.31(2.29)	17.00(1.73)	0.638
WMH	3.26(2.65)	21.34(12.00)	-
APOE4 (%)	37.5	37.5	1.000
Female (%)	76.9	333.3	.000
MEM	0.87(0.36)	1.15(0.43)	0.342
EF	0.60(0.63)	0.62(0.09)	0.955
LAN	0.86(0.69)	0.99(0.45)	0.696

Tabla 5.36: Análisis de sinergia A±V: distribución general

Métrica	Valor
Grupo A-	n = 6
V- (%)	4 (66.7%)
V+ (%)	2 (33.3%)
Grupo A+	n = 1
V- (%)	1 (100.0%)
V+ (%)	0 (0.0%)

Tabla 5.37: Grupo A- UDS3: comparación entre V- y V+

Métrica	V-	V+
Pacientes	4	2
CDRSB	0.00(0.00)	0.25(0.35)
AGE	74.00(7.96)	71.50(3.54)
EDUC	17.00(1.15)	16.50(2.12)
WMH	5.59(3.37)	24.02(15.64)
APOE4 (%)	37.5	37.5
Female (%)	250.0	500.0
MEM	1.04(0.23)	1.36(0.29)
EF	0.70(0.59)	0.58(0.01)
LAN	1.01(0.60)	1.24(0.17)

Tabla 5.38: Grupo A+ para UDS3: comparación entre V- y V+

Métrica	V-	V+
Pacientes V-	1	0
CDRSB	0.50(nan)	nan(nan)
AGE	62.00(nan)	nan(nan)
EDUC	18.00(nan)	nan(nan)
WMH	1.44(nan)	nan(nan)
APOE4 (%)	37.5	nan
Female (%)	1000.0	nan
MEM	1.10(nan)	nan(nan)
EF	0.79(nan)	nan(nan)
LAN	1.46(nan)	nan(nan)

Tabla 5.39: Análisis de sinergia A±V: p-valores

Métrica	p-valor A-	p-valor A+
CDRSB	0.355	nan
AGE	1.000	nan
EDUC	0.643	nan
APOE4	1.000	1.000
Female	1.000	1.000
MEM	1.000	0.655
EF	0.302	0.180
LAN	1.000	0.180

5.4.4. Grupo MCI para UDS3

Tabla 5.40: Grupo MCI para UDS3: población total

Métrica	Valor
Pacientes totales	5015
Estables (%)	3982 (79.4 %)
Progresores (%)	1033 (20.6 %)
CDRSB	1.34(1.10)
AGE	72.82(6.99)
EDUC	15.71(3.19)
APOE4 (%)	36.2
Female (%)	50.8
MEM	0.15(0.54)
EF	0.01(0.66)
LAN	0.20(0.56)

Tabla 5.41: Grupo MCI para UDS3: población con CSF válido

Métrica	Valor
Pacientes totales	358
Estables (%)	266 (74.3 %)
Progresores (%)	92 (25.7 %)
A- (%)	146 (40.8 %)
A+ (%)	212 (59.2 %)
CDRSB	1.66(1.06)
AGE	70.95(6.42)
EDUC	16.32(2.91)
APOE4 (%)	38.1
Female (%)	44.1
MEM	0.04(0.55)
EF	0.08(0.67)
LAN	0.19(0.64)

Tabla 5.42: Grupo MCI para UDS3: CSF válido por grupos A+ y A- y p-valores

Métrica	A-	A+	p-valor
A	146	212	-
CDRSB	1.55(1.17)	1.75(0.98)	0.011
AGE	71.36(6.40)	70.67(6.43)	0.286
EDUC	16.30(3.14)	16.33(2.75)	0.782
APOE4 (%)	38.1	38.1	0.017
Female (%)	108.2	74.5	0.086
MEM	0.20(0.59)	-0.09(0.49)	0.030
EF	0.05(0.65)	0.10(0.69)	0.715
LAN	0.17(0.60)	0.21(0.67)	0.825

Tabla 5.43: Grupo MCI para UDS3: población con WMH válido

Métrica	Valor
Pacientes totales	1166
Estables (%)	586 (50.3 %)
Progresores (%)	580 (49.7 %)
V- (%)	895 (76.8 %)
V+ (%)	271 (23.2 %)
CDRSB	0.85(1.00)
AGE	72.07(7.42)
EDUC	15.84(3.03)
WMH	7.56(9.66)
APOE4 (%)	35.2
Female (%)	55.1
MEM	0.39(0.55)
EF	0.29(0.64)
LAN	0.44(0.56)

5.4. ANÁLISIS DE LOS DOMINIOS COGNITIVOS Y TESTS NEUROPSICOLÓGICOS EN ADNI EN NACC87

Tabla 5.44: Grupo MCI para UDS3: WMH válido por grupos V+ y V- y p-valor

Métrica	V-	V+	p-valor
Pacientes	895	271	-
CDRSB	0.85(1.01)	0.82(0.98)	0.569
AGE	70.57(7.01)	77.01(6.56)	0.000
EDUC	15.72(3.12)	16.23(2.67)	0.030
WMH	3.46(2.51)	21.08(11.93)	-
APOE4 (%)	35.2	35.2	0.444
Female (%)	71.7	236.9	0.811
MEM	0.39(0.55)	0.41(0.59)	0.985
EF	0.32(0.65)	0.21(0.58)	0.024
LAN	0.46(0.58)	0.37(0.52)	0.104

Tabla 5.45: Grupo MCI para UDS3: población con CSF+WMH válido

Métrica	Valor
Pacientes totales	22
Estables (%)	14 (63.6 %)
Progresores (%)	8 (36.4 %)
A- (%)	8 (36.4 %)
A+ (%)	14 (63.6 %)
V- (%)	16 (72.7 %)
V+ (%)	6 (27.3 %)
CDRSB	1.55(1.17)
AGE	69.86(6.81)
EDUC	17.18(2.04)
WMH	7.12(6.23)
APOE4 (%)	40.9
Female (%)	45.5
MEM	0.07(0.65)
EF	0.15(0.59)
LAN	0.26(0.57)

Tabla 5.46: Grupo MCI para UDS3: CSF+WMH por grupos A+ y A- y p-valor

Métrica	A-	A+	p-valor
Pacientes	8	14	-
CDRSB	0.75(0.53)	2.00(1.21)	0.013
AGE	70.88(5.82)	69.29(7.46)	0.517
EDUC	16.75(2.12)	17.43(2.03)	0.539
APOE4 (%)	40.9	40.9	0.486
Female (%)	125.0	71.4	1.000
MEM	0.52(0.48)	-0.19(0.60)	0.284
EF	0.19(0.66)	0.13(0.58)	0.922
LAN	0.33(0.62)	0.22(0.56)	0.974

Tabla 5.47: Grupo MCI para UDS3: CSF+WMH por grupos V+ y V- y p-valor

Métrica	V-	V+	p-valor
Pacientes	16	6	-
CDRSB	1.78(1.22)	0.92(0.80)	0.151
AGE	67.69(5.07)	75.67(7.87)	0.036
EDUC	16.81(2.17)	18.17(1.33)	0.161
WMH	3.83(2.41)	15.88(4.34)	-
APOE4 (%)	40.9	40.9	1.000
Female (%)	62.5	166.7	0.238
MEM	-0.09(0.61)	0.49(0.61)	0.240
EF	0.14(0.62)	0.20(0.56)	0.737
LAN	0.31(0.46)	0.12(0.85)	0.654

Tabla 5.48: Análisis de sinergia A±V en MCI: distribución general

Métrica	Valor
Grupo A-	n = 2
V- (%)	1 (50.0%)
V+ (%)	1 (50.0%)
Grupo A+	n = 4
V- (%)	1 (25.0%)
V+ (%)	3 (75.0%)

Tabla 5.49: Grupo MCI A- para UDS3: comparación entre V- y V+ y pvalor

Métrica	V-	V+	p-valor
Pacientes V-	1	1	-
CDRSB	1.00(nan)	0.00(nan)	0.317
AGE	76.00(nan)	69.00(nan)	0.317
EDUC	16.00(nan)	18.00(nan)	0.317
WMH	9.54(nan)	12.96(nan)	-
APOE4 (%)	40.9	40.9	1.000
Female (%)	1000.0	1000.0	1.000
MEM	0.24(nan)	1.57(nan)	0.617
EF	-0.48(nan)	0.58(nan)	0.868
LAN	0.48(nan)	1.36(nan)	0.243

5.5. Reproducción del experimento de Mukherjee et al. (2023)[47]

Tabla 5.50: Tabla 1: Características demográficas y clínicas de ADNI en la visita más reciente del estudio

Métrica	Valor
Pacientes totales	2428
Edad	72.89 (7.38)
Educación	16.05 (2.73)
APOE4	44.0
Female %	47.8
White %	88.1
White-not-Latin %	94.8
Latin %	4.7
African %	7.5
Asian %	2.4
Estado cognitivo	
NC %	36.9
MCI %	45.3
AD %	17

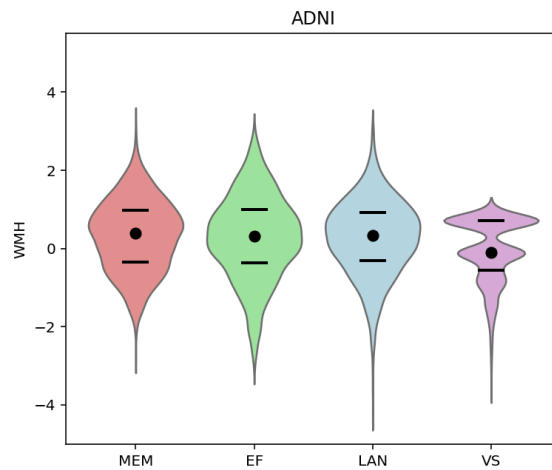


Figura 5.15: Figura 5: Gráfico de violín de las distribuciones para cada puntuación cognitiva en todos los puntos temporales en ADNI

Tabla 5.51: Tabla 3: Características demográficas y clínicas de NACC de pacientes con edad basal mayor o igual a 60 en la visita más reciente del estudio

Métrica	UDS1-2	UDS3
Pacientes totales	27942	18137
Edad	74.77 (8.15)	71.99 (7.05)
Educación	14.86 (3.59)	15.83 (3.10)
APOE4	34.3	34.1
Female %	56.8	57.9
White %	80.8	74.9
African %	14.1	17.8
Asian %	2.2	3.5
Estado cognitivo		
NC %	38.5	48.3
MCI %	22.7	27.7
AD %	38.8	24.1

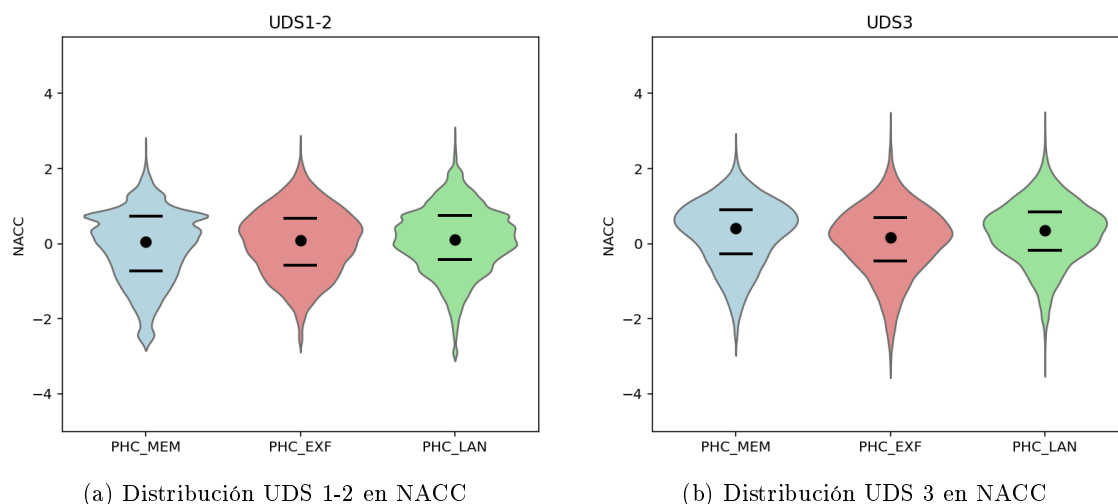


Figura 5.16: Fugura 7: Gráficos de violín mostrando distribución de puntuaciones cognitivas en NACC. (a) UDS 1-2. (b) UDS 3.

Los resultados revelan que NACC incluye casi 19 veces más pacientes que ADNI, constituyendo una cohorte mucho más representativa de la población general. También se puede observar que en NACC no aparece el dominio visuoespacial, ya que lo consideran de menor especificidad para Alzheimer puro.

5.6. Análisis de supervivencia. Curvas de Kaplan-Meier en ADNI

5.6.1. Experimento 1

Como se indica en el apartado de métodos, se realizó inicialmente el análisis utilizando únicamente la tabla ADNIMERGE para los datos de pTau/A β 42, y la tabla UCD_WMH_DATA para los de WMH. A continuación, se presentan los resultados y las curvas de supervivencia para los grupos cognitivamente normales y con deterioro cognitivo leve, desglosados según los perfiles de biomarcadores A+ y A-, y la presencia o ausencia de patología vascular (V+ y V-).

Para el grupo cognitivamente normal se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 5.52: Experimento 1: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el grupo CN

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	734
Estables (%)	599 (81.6 %)
Converts (%)	135 (18.4 %)
Converts (4-year follow-up)	89 (12.1 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	395 (53.8 %)

Tabla 5.53: Experimento 1: Resultados del grupo CN con datos de CSF

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	360
Estables (%)	281 (78.1 %)
Progresivos (%)	79 (21.9 %)
Converts (4-year follow-up)	47 (13.1 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	131 (36.4 %)
All A- (%)	276 (76.7 %)
All A+ (%)	84 (23.3 %)
Stable A- (%)	230 (81.9 %)
Stable A+ (%)	51 (18.1 %)
Progressing A- (%)	46 (58.2 %)
Progressing A+ (%)	33 (41.8 %)
Test log-rank:	
χ^2	33.171
p-valor	$8,441 \times 10^{-9}$

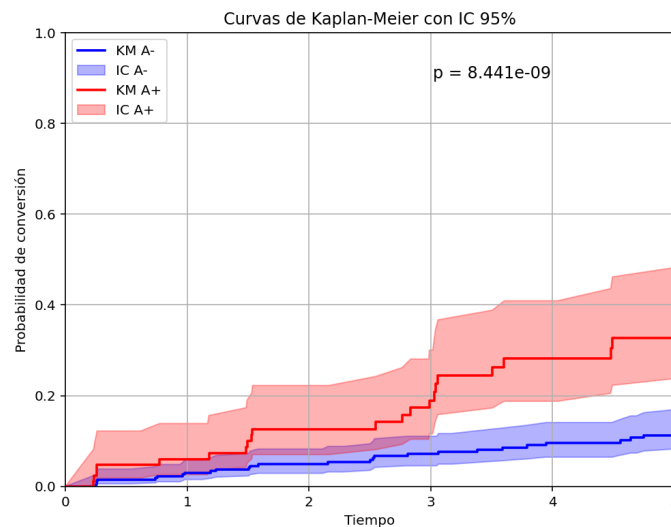


Figura 5.17: Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de CSF entre A+ y A-

En el grupo CN, el total de pacientes fue de 360. Se obtuvo un 78.1 % de estables, 13.1 % de conversores en los primeros cuatro años y un 23.3 % de pacientes con patología amiloide, coincidiendo aproximadamente con los porcentajes del grupo base. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos A+ y A-, confirmada mediante curvas de supervivencia. En ellas se observa una probabilidad de conversión a los cuatro años de aproximadamente el 30 % para pacientes A+ y del 10 % para pacientes A-.

Tabla 5.54: Experimento 1: Resultados del grupo CN con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	287
Estables (%)	223 (77.7 %)
Progresivos (%)	64 (22.3 %)
Converts (4-year follow-up)	37 (12.9 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	90 (31.4 %)
All A- (%)	222 (77.4 %)
All A+ (%)	65 (22.6 %)
Stable A- (%)	185 (83.0 %)
Stable A+ (%)	38 (17.0 %)
Progressing A- (%)	37 (57.8 %)
Progressing A+ (%)	27 (42.2 %)
Test log-rank:	
χ^2	26.072
p-valor	$3,289 \times 10^{-7}$

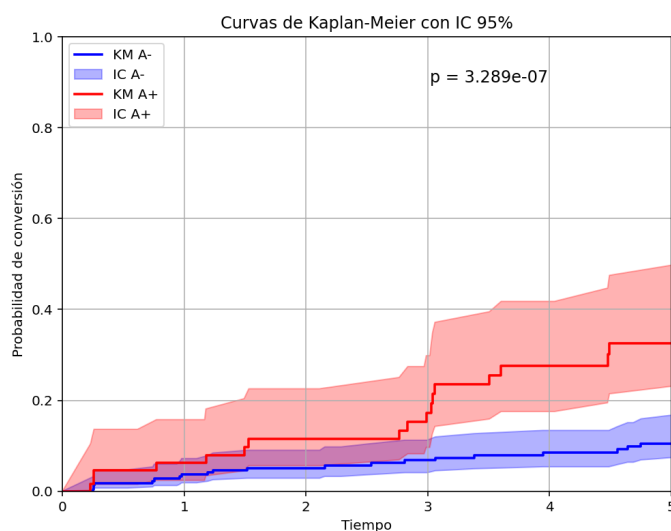


Figura 5.18: Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de CSF y WMH entre A+ y A-

Al incorporar la tabla UCD_WMh_DATA, la muestra se redujo a 287 pacientes. Se mantuvieron porcentajes similares y se confirmó la significancia entre A+ y A-.

Tabla 5.55: Experimento 1: Resultados del subgrupo CN A- con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Total A-	222 (77.4 %)
V- (%)	191 (86.0 %)
V+ (%)	31 (14.0 %)
Test log-rank:	
χ^2	0.033
p-valor	$8,559 \times 10^{-1}$

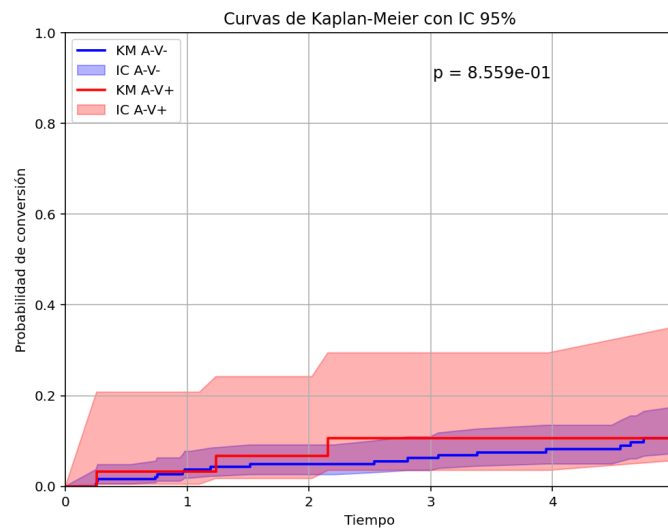


Figura 5.19: Experimento 1: Curva supervivencia del grupo CN A- con datos de CSF y WMH entre V+ y V-

En el subgrupo CN A-, se contabilizaron 222 pacientes (77.4 % del total). Entre ellos, la mayoría (86 %) correspondió a V-. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de conversión a MCI entre los grupos V+ y V-. Las curvas de supervivencia muestran una probabilidad similar de conversión cercana al 10 % a los 4 años para ambos subgrupos, lo que implica que, para pacientes sin Alzheimer, la presencia o ausencia de patología vascular no influye significativamente en el riesgo de progresión en este periodo.

Tabla 5.56: Experimento 1: Resultados del subgrupo CN A+ con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Total A+	65 (22.6 %)
V- (%)	51 (78.5 %)
V+ (%)	14 (21.5 %)
Test log-rank:	
χ^2	3.398
p-valor	$6,52 \times 10^{-2}$

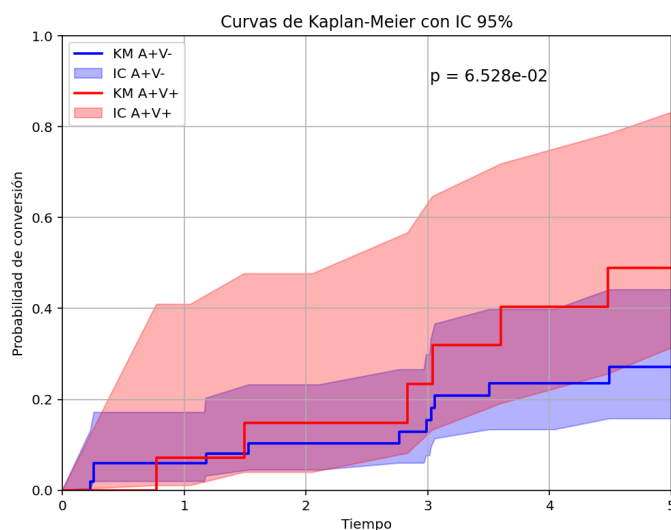


Figura 5.20: Experimento 1: Curva supervivencia del grupo CN A+ con datos de CSF y WMH entre V+ y V-

En el grupo A+, con un número relativamente reducido de pacientes (65), predominó también el subgrupo V- (78.5%), aunque en menor proporción que en A-. No obstante, en esta categoría tampoco se observó una diferencia significativa. Las curvas de supervivencia revelan que alrededor del 40% de los pacientes A+ V+ progresaron a MCI al cuarto año, mientras que poco más del 20% de los A+ V- presentaron dicha progresión en el mismo periodo.

Para el grupo con declive cognitivo se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 5.57: Experimento 1: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el grupo MCI

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	921
Estables (%)	552 (59.9%)
Converts (%)	369 (40.1%)
Converts (4-year follow-up)	332 (36.0%)
Fast-stable (4-year follow-up)	405 (44.0%)

Tabla 5.58: Experimento 1: Resultados del grupo MCI con datos de CSF

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	555
Estables (%)	324 (58.4 %)
Progresivos (%)	231 (41.6 %)
Converts (4-year follow-up)	203 (36.6 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	214 (38.6 %)
All A- (%)	246 (44.3 %)
All A+ (%)	309 (55.7 %)
Stable A- (%)	202 (62.3 %)
Stable A+ (%)	122 (37.7 %)
Progressing A- (%)	44 (19.0 %)
Progressing A+ (%)	187 (81.0 %)
Test log-rank:	
χ^2	131.651
p-valor	$1,784 \times 10^{-30}$

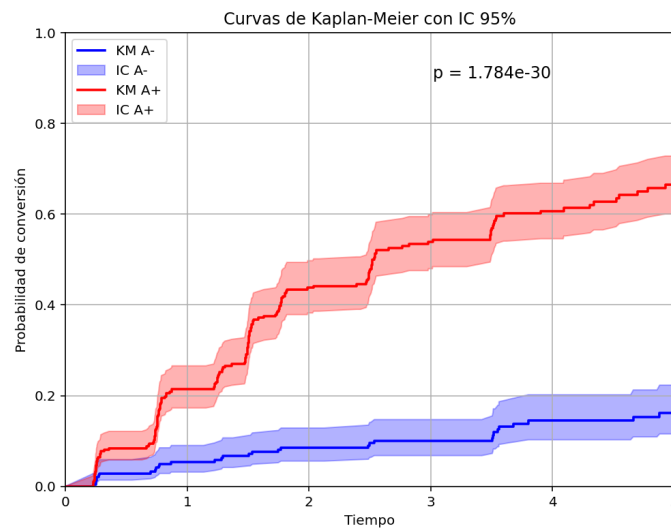


Figura 5.21: Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de CSF entre A+ y A-

En el grupo MCI, se incluyeron 555 pacientes, con un 58.4% estables, 36.6% de conversores en los primeros cuatro años y un 55.7% con patología amiloide, coincidiendo aproximadamente con los porcentajes del grupo base. Se halló una gran diferencia significativa entre A+ y A-.

Tabla 5.59: Experimento 1: Resultados del grupo MCI con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	400
Estables (%)	261 (65.2 %)
Progresivos (%)	139 (34.8 %)
Converts (4-year follow-up)	115 (28.7 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	161 (40.2 %)
All A- (%)	199 (49.8 %)
All A+ (%)	201 (50.2 %)
Stable A- (%)	172 (65.9 %)
Stable A+ (%)	89 (34.1 %)
Progressing A- (%)	27 (19.4 %)
Progressing A+ (%)	112 (80.6 %)
Test log-rank:	
χ^2	104.362
p-valor	$1,685 \times 10^{-24}$

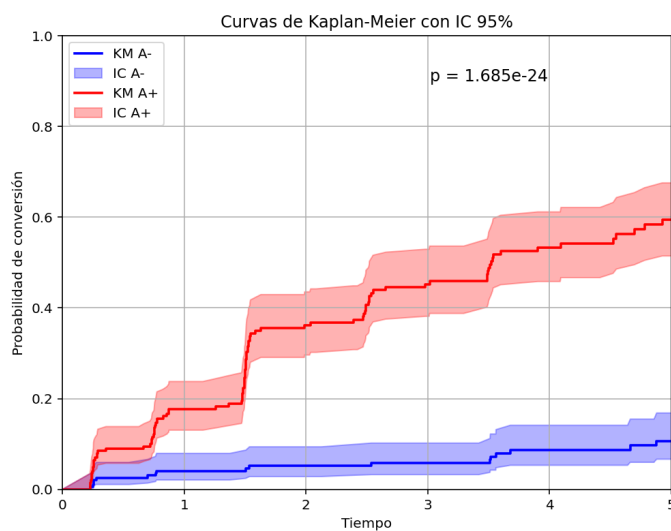


Figura 5.22: Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de CSF y WMH entre A+ y A-

Al incluir la tabla UCD_WMh_DATA la muestra se redujo a 400 pacientes, pero se mantuvieron porcentajes similares. Se obtuvo también diferencia significativa entre A+ y A-.

Tabla 5.60: Experimento 1: Resultados del subgrupo MCI A- con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Total A-	199
V- (%)	156 (78.4 %)
V+ (%)	43 (21.6 %)
Test log-rank:	
χ^2	4.762
p-valor	$2,910 \times 10^{-2}$

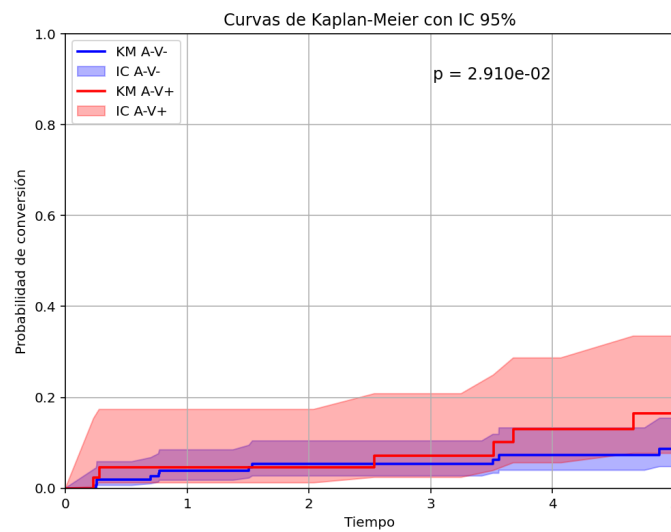


Figura 5.23: Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo MCI A- con datos de CSF y WMH entre V+ y V-

En el subgrupo MCI A-, la mayoría de los pacientes correspondieron a V- (78.4 %), y se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos V- y V+, a diferencia de lo observado en el grupo CU. Ambos subgrupos mostraron una tasa de conversión cercana al 10 % a los cuatro años.

Tabla 5.61: Experimento 1: Resultados del subgrupo MCI A+ con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Total A+	201
V- (%)	151 (75.1 %)
V+ (%)	50 (24.9 %)
Test log-rank:	
χ^2	0.074
p-valor	$7,862 \times 10^{-1}$

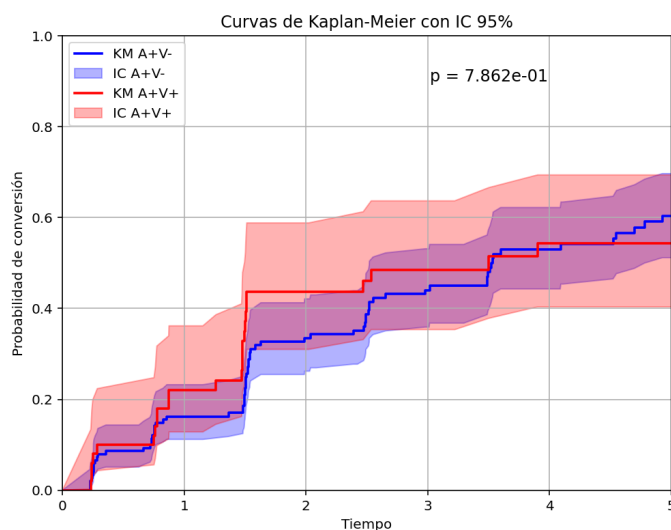


Figura 5.24: Experimento 1: Curva de supervivencia del grupo MCI A+ con datos de CSF y WMH entre V+ y V-

En cambio, en MCI A+ (con un 75.1 % de V-) no se observaron diferencias significativas entre V+ y V-. Se obtuvo aproximadamente un 50 % de probabilidad de conversión a demencia a los cuatro años para ambos casos. La aparente mayor aceleración al final de la curva del grupo V- se debe al reducido tamaño muestral del grupo V+ (tan solo 50 pacientes), lo que limita su representatividad. Este fenómeno se repite en otros casos con muestras pequeñas.

5.6.2. Experimento 2

A continuación, se repitió el experimento con los estados cognitivos de ADNIMERGE, los datos de pTau/A β 42 de CSF y los de WMH de la tabla UCD_WMH_DATA.

Para el grupo cognitivamente normal se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 5.62: Experimento 2: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el grupo CU

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	734
Estables (%)	599 (81.6 %)
Converts (%)	135 (18.4 %)
Converts (4-year follow-up)	89 (12.1 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	395 (53.8 %)

Tabla 5.63: Experimento 2: Resultados del grupo CN con datos de biomarcadores de CSF

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	533
Estables (%)	439 (82.4 %)
Progresivos (%)	94 (17.6 %)
Converts (4-year follow-up)	63 (11.8 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	285 (53.5 %)
All A- (%)	412 (77.3 %)
All A+ (%)	121 (22.7 %)
Stable A- (%)	360 (82.0 %)
Stable A+ (%)	79 (18.0 %)
Progressing A- (%)	52 (55.3 %)
Progressing A+ (%)	42 (44.7 %)
Test log-rank:	
χ^2	49.145
p-valor	$2,377 \times 10^{-12}$

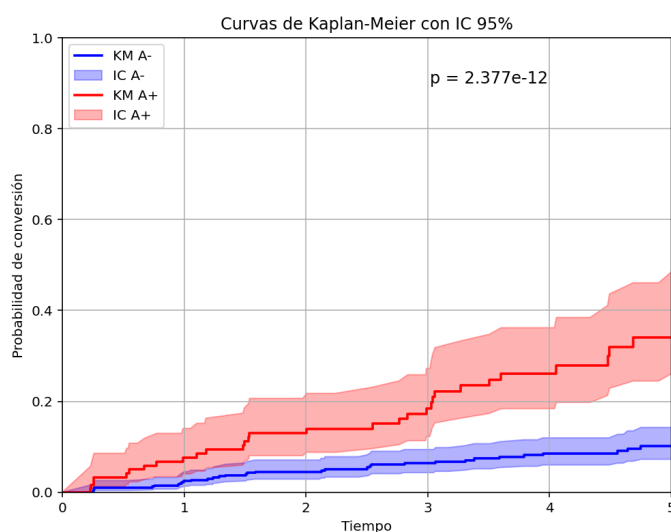


Figura 5.25: Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de CSF entre A+ y A-

En el grupo CU, el total de pacientes fue de 533, es decir, casi un 50 % más que en el primer experimento. Se obtuvo un 82,4 % de estables, 11,8 % de conversores en los primeros cuatro años y un 22,7 % de pacientes con patología amiloide, coincidiendo aproximadamente con los porcentajes del grupo base y con el primer experimento. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos A+ y A-, confirmada mediante curvas de supervivencia.

Tabla 5.64: Experimento 2: Resultados del grupo CN con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	448
Estables (%)	382 (85.3 %)
Progresivos (%)	66 (14.7 %)
Converts (4-year follow-up)	46 (10.3 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	248 (55.4 %)
All A- (%)	349 (77.9 %)
All A+ (%)	99 (22.1 %)
Stable A- (%)	316 (82.7 %)
Stable A+ (%)	66 (17.3 %)
Progressing A- (%)	33 (50.0 %)
Progressing A+ (%)	33 (50.0 %)
Test log-rank:	
χ^2	44.026
p-valor	$3,240 \times 10^{-11}$

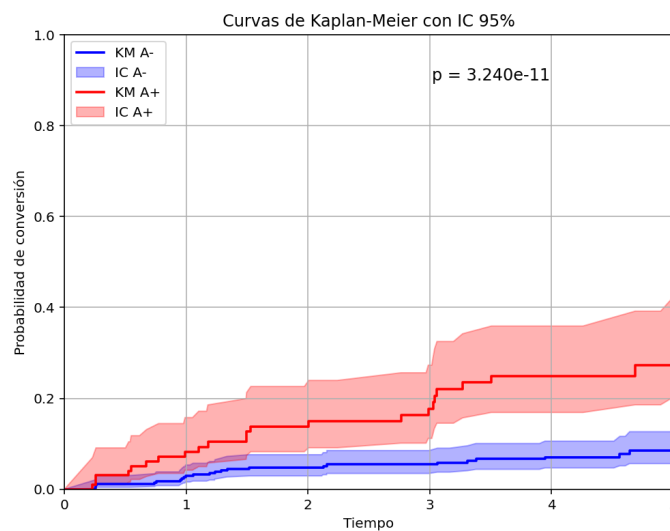


Figura 5.26: Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de CSF y WMH entre A+ y A-

Al incorporar la tabla UCD_WMh_DATA, la muestra se redujo a 448 pacientes. Se mantuvieron porcentajes similares y se confirmó la significancia entre A+ y A-.

Tabla 5.65: Experimento 2: Resultados del subgrupo A- CN con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Total A-	349 (77.9 %)
V- (%)	314 (90.0 %)
V+ (%)	35 (10.0 %)
Test log-rank:	
χ^2	0.000
p-valor	$9,882 \times 10^{-1}$

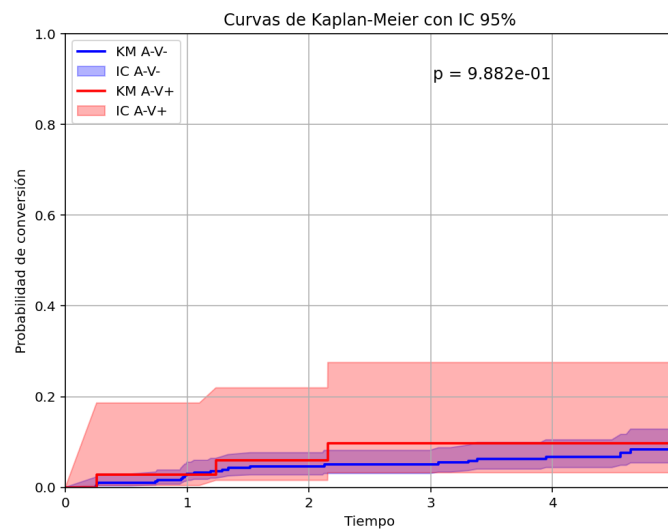


Figura 5.27: Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo CN A- con datos de CSF y WMH entre V+ y V-

En el subgrupo CN A-, se contabilizaron 349 pacientes (77.9 % del total). Entre ellos, la mayoría (90 %) correspondió a V-. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de conversión a MCI entre los grupos V+ y V-. Las curvas de supervivencia muestran una probabilidad similar de conversión a los 4 años menor al 10 % para ambos subgrupos.

Tabla 5.66: Experimento 2: Resultados del subgrupo CN A+ con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Total A+	99 (22.1 %)
V- (%)	83 (83.8 %)
V+ (%)	16 (16.2 %)
Test log-rank:	
χ^2	0.152
p-valor	$6,97 \times 10^{-1}$

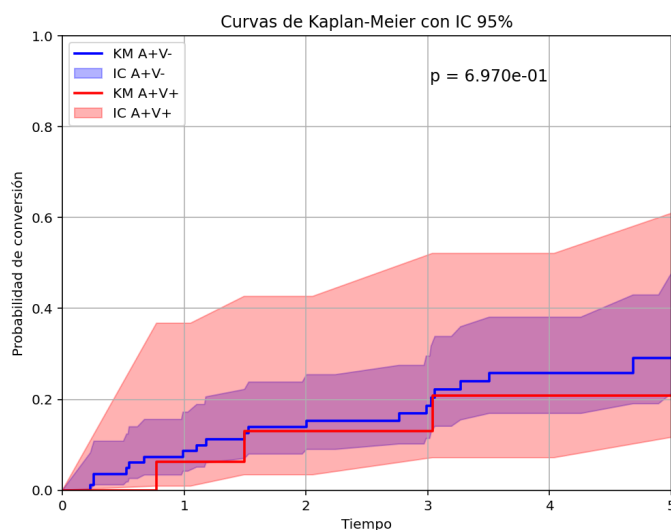


Figura 5.28: Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo CN A+ con datos de CSF y WMH entre V+ y V-

En el grupo A+, con un número relativamente reducido de pacientes (99), predominó también el subgrupo V- (83.8 %), aunque en menor proporción que en A-. En esta categoría tampoco se observó una diferencia significativa. Las curvas de supervivencia muestran que entre el 20 y 30 % de los pacientes de ambos grupos progresaron a MCI al cuarto año.

Para el grupo con declive cognitivo se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 5.67: Experimento 2: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el grupo MCI

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	921
Estables (%)	552 (59.9 %)
Converts (%)	369 (40.1 %)
Converts (4-year follow-up)	332 (36.0 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	405 (44.0 %)

Tabla 5.68: Experimento 2: Resultados del grupo MCI con datos de CSF

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	653
Estables (%)	404 (61.9 %)
Progresivos (%)	249 (38.1 %)
Converts (4-year follow-up)	221 (33.8 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	291 (44.6 %)
All A- (%)	297 (45.5 %)
All A+ (%)	356 (54.5 %)
Stable A- (%)	252 (62.4 %)
Stable A+ (%)	152 (37.6 %)
Progressing A- (%)	45 (18.1 %)
Progressing A+ (%)	204 (81.9 %)
Test log-rank:	
χ^2	154.852
p-valor	$1,508 \times 10^{-35}$

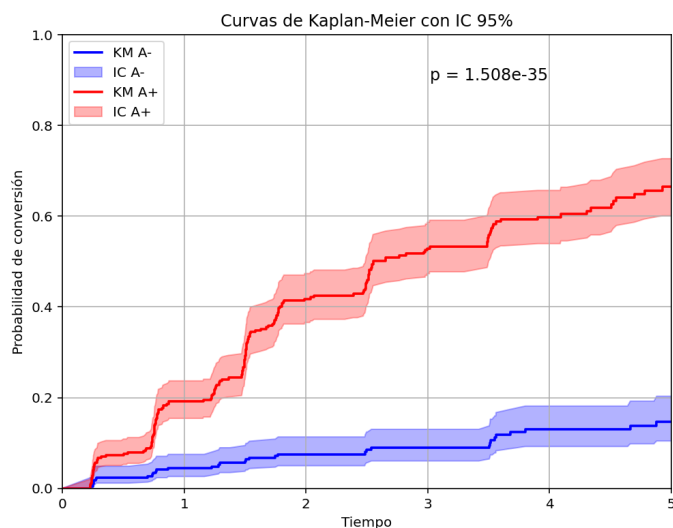


Figura 5.29: Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de CSF entre A+ y A-

En el grupo MCI, se incluyeron 653 pacientes, con un 61.9% estables, 33.8% de conversores en los primeros cuatro años y un 54.5% con patología amiloide, coincidiendo aproximadamente con los porcentajes del grupo base y con los del primer experimento. Se halló una gran diferencia significativa entre A+ y A-.

Tabla 5.69: Experimento 2: Resultados del grupo MCI con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	472
Estables (%)	325 (68.9 %)
Progresivos (%)	147 (31.1 %)
Converts (4-year follow-up)	126 (26.7 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	225 (47.7 %)
All A- (%)	241 (51.1 %)
All A+ (%)	231 (48.9 %)
Stable A- (%)	215 (66.2 %)
Stable A+ (%)	110 (33.8 %)
Progressing A- (%)	26 (17.7 %)
Progressing A+ (%)	121 (82.3 %)
Test log-rank:	
χ^2	125.623
p-valor	$3,719 \times 10^{-29}$

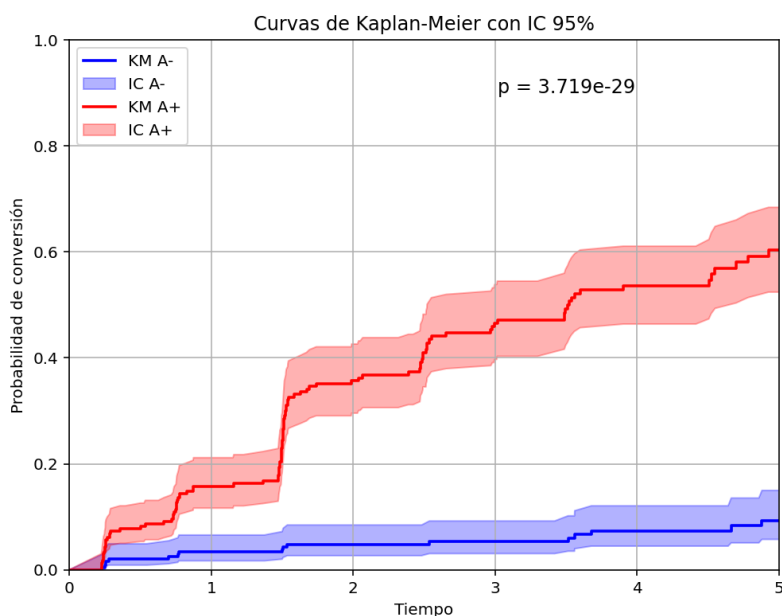


Figura 5.30: Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de CSF y WMH entre A+ y A-

Al incluir la tabla UCD_WMh_DATA la muestra se redujo a 472 pacientes, pero se mantuvieron porcentajes similares. Se obtuvo también diferencia significativa entre A+ y A-.

Tabla 5.70: Experimento 2: Resultados del subgrupo A- MCI con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Total A-	241
V- (%)	195 (80.9 %)
V+ (%)	46 (19.1 %)
Test log-rank:	
χ^2	3.946
p-valor	$4,699 \times 10^{-2}$

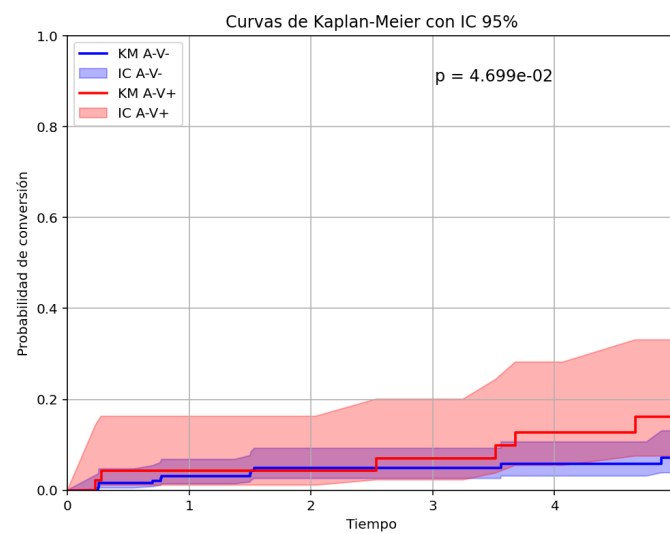


Figura 5.31: Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo MCI A- con datos de CSF y WMH entre V+ y V-

En el subgrupo MCI A-, la mayoría de los pacientes correspondieron a V- (80.9 %), y se detectó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos V- y V+, a diferencia de lo observado en el grupo CU. Ambos subgrupos mostraron una tasa de conversión cercana al 10 % a los cuatro años.

Tabla 5.71: Experimento 2: Resultados del subgrupo A+ MCI con datos de CSF y WMH

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Total A+	231
V- (%)	176 (76.2 %)
V+ (%)	55 (23.8 %)
Test log-rank:	
χ^2	0.012
p-valor	$9,137 \times 10^{-1}$

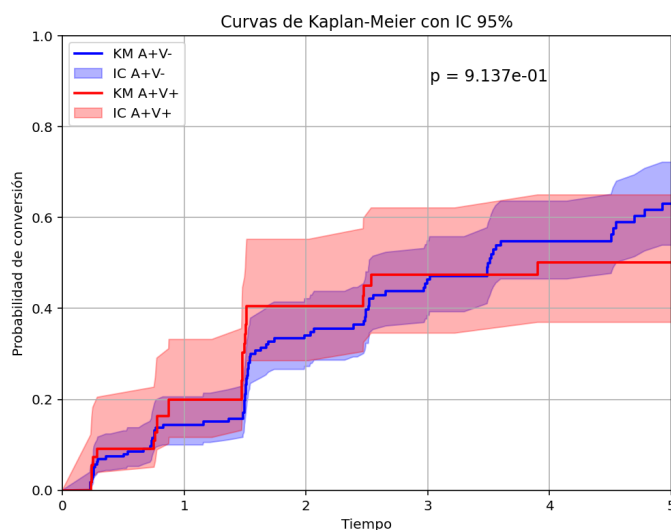


Figura 5.32: Experimento 2: Curva de supervivencia del grupo MCI A+ con datos de CSF y WMH entre V+ y V-

En el subgrupo MCI A+, la mayoría de los pacientes también fueron V- (76.2%), pero no se obtuvo diferencia significativa entre los subgrupos V+ y V-. La probabilidad de conversión a los cuatro años aumentó a un 50% aproximadamente en ambos grupos.

5.6.3. Experimento 3

Por último se presentan los resultados del tercer experimento.

Para el grupo cognitivamente normal:

Tabla 5.72: Experimento 3: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el grupo CN

Métrica (% respecto pacientes totales)	Valor
Pacientes totales	734
Estables (%)	599 (81.6%)
Converts (%)	135 (18.4%)
Converts (4-year follow-up)	89 (12.1%)
Fast-stable (4-year follow-up)	395 (53.8%)

Tabla 5.73: Experimento 3: Resultados para el grupo CN con datos de WMH

Metric (% of total patients)	Value
Total patients	580
Stable (%)	482 (83.1 %)
Progressing (%)	98 (16.9 %)
Converts (4-year follow-up)	65 (11.2 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	309 (53.3 %)
All V- (%)	500 (86.2 %)
All V+ (%)	80 (13.8 %)
Stable V- (%)	422 (87.6 %)
Stable V+ (%)	60 (12.4 %)
Progressing V- (%)	78 (79.6 %)
Progressing V+ (%)	20 (20.4 %)
Log-rank test:	
χ^2	1.317
p-value	$2,512 \times 10^{-1}$

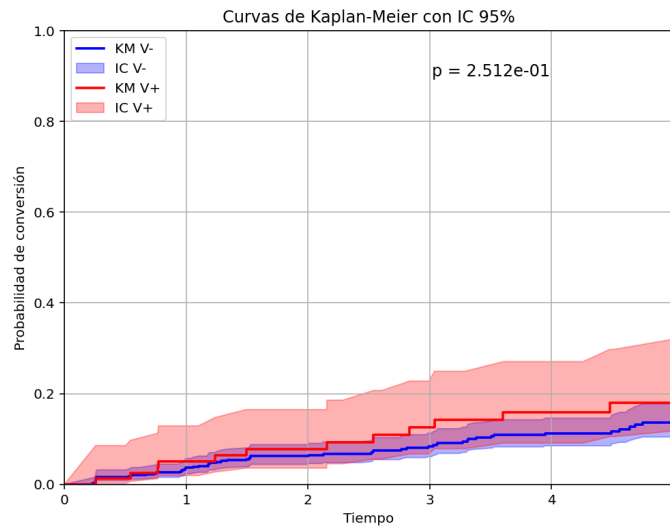


Figura 5.33: Experimento 3: Curva de supervivencia del grupo CN con datos de WMH entre V+ y V-

En el grupo CN, el total de pacientes fue de 580. Se obtuvo un 83.1 % de estables y un 11.2 % de conversores en los primeros cuatro años, coincidiendo aproximadamente con los porcentajes del grupo base. Sin embargo, no se observó diferencia significativa entre los grupos V+ y V-.

Para el grupo con declive cognitivo se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 5.74: Experimento 3: Resultados del grupo base ADNIMERGE para el grupo MCI

Metric (% of total patients)	Value
Total patients	921
Stable (%)	552 (59.9 %)
Converts (%)	369 (40.1 %)
Converts (4-year follow-up)	332 (36.0 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	405 (44.0 %)

Tabla 5.75: Experimento 3: Resultados para el grupo MCI con datos de WMH

Metric (% of total patients)	Value
Total patients	583
Stable (%)	406 (69.6 %)
Progressing (%)	177 (30.4 %)
Converts (4-year follow-up)	150 (25.7 %)
Fast-stable (4-year follow-up)	284 (48.7 %)
All V- (%)	454 (77.9 %)
All V+ (%)	129 (22.1 %)
Stable total (%)	406 (69.6 %)
Stable V- (%)	328 (80.8 %)
Stable V+ (%)	78 (19.2 %)
Progressing total (%)	177 (30.4 %)
Progressing V- (%)	126 (71.2 %)
Progressing V+ (%)	51 (28.8 %)
Log-rank test:	
χ^2	5.403
p-value	$2,010 \times 10^{-2}$

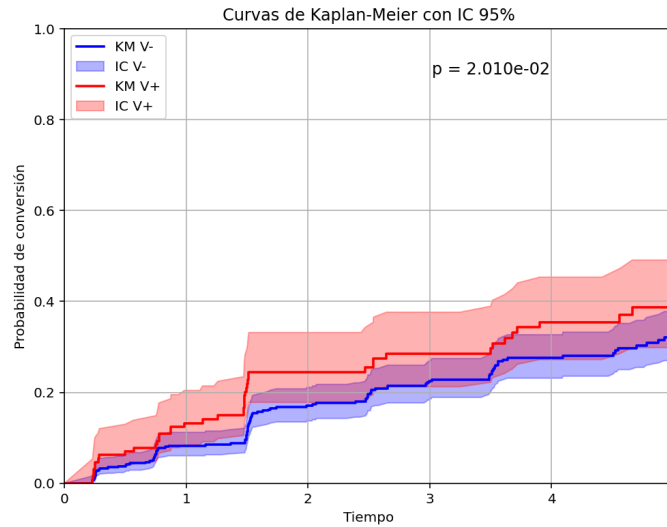


Figura 5.34: Experimento 3: Curva de supervivencia del grupo MCI con datos de WMH entre V+ y V-

Por último, en el grupo MCI, el total de pacientes fue de 583, siendo un 69.6 % estables y un 25.7 % de conversores en los primeros cuatro años, coincidiendo aproximadamente con los porcentajes del grupo base. En este caso, sí se obtuvo diferencia significativa entre los grupos V+ y V-.

5.7. Modelos de Progresión de la Enfermedad en ADNI

5.7.1. Experimento 1

Para Leaspy se obtuvo:

Tabla 5.76: Resultados del modelo Leaspy

Métrica	Pacientes con tau válida en ADNI	Estimación según modelo (%)	Correcto (%)
All pCN	124	100.0 (0.00)	corrAge: 0.929 (0.021) corrConvert: 0.744 (0.049)
MEAN sCN	459	87.4	69.9
Bstrp sCN	436.6	83.2 (2.59)	68.3 (4.94)
MEAN sMCI	488	99.4	97.1
Bstrp sMCI	485.3	98.8 (0.68)	96.7 (1.11)

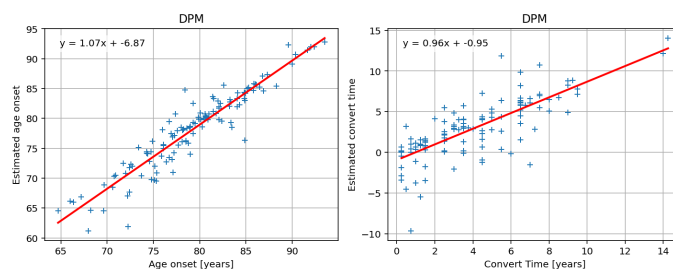


Figura 5.35: Rectas de regresión de la edad de conversión y del tiempo de conversión estimadas con Leaspy

Para RPDPM se obtuvo:

Tabla 5.77: Resultados del modelo RPDPM

Métrica	Pacientes con tau válida en ADNI	Estimación según modelo (%)	Correcto (%)
All pCN	111	87.3 (0.60)	corrAge: 0.931 (0.012) corrConvert: 0.781 (0.038)
MEAN sCN	226	43.0	40.7
Bstrp sCN	209.8	40.0 (0.57)	45.5 (1.95)
MEAN sMCI	449	91.4	96.0
Bstrp sMCI	433	88.3 (1.15)	95.1 (0.59)

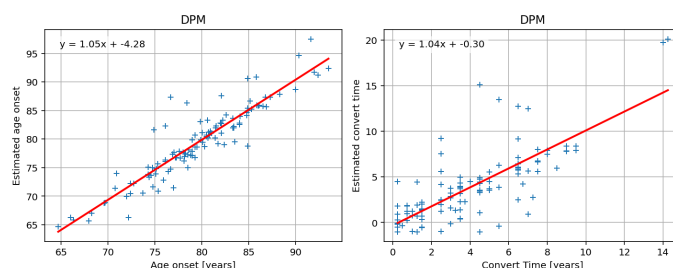


Figura 5.36: Rectas de regresión de la edad de conversión y del tiempo de conversión estimadas con RPDPM

5.7.2. Experimento 2

Para Leaspy se obtuvo:

Tabla 5.78: Resultados del modelo Leaspy

Métrica	Pacientes con tau válida en ADNI	Pacientes con tau válida en modelo (%)	Error	Correcto (%)
sCU	459	525 (87.4)	138	69.9
pCU	124	124 (100.0)	0.736	-
sMCI	488	491 (99.4)	16	96.7

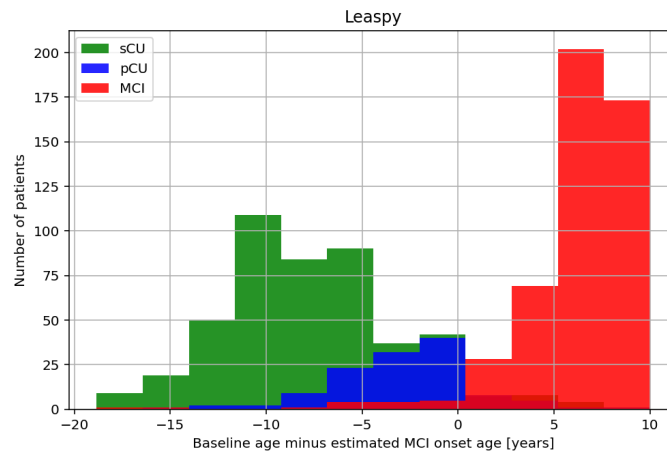


Figura 5.37: Distribución de la reserva temporal en pacientes sCU, pCU y MCI estimada mediante Leaspy

Para RPDPM se obtuvo:

Tabla 5.79: Resultados del modelo RPDPM

Métrica	Pacientes con tau válida en ADNI	Pacientes con tau válida en modelo (%)	Error	Correcto (%)
sCU	226	525 (43.0)	134	40.7
pCU	111	124 (89.5)	0.710	-
sMCI	449	491 (91.4)	22	95.1

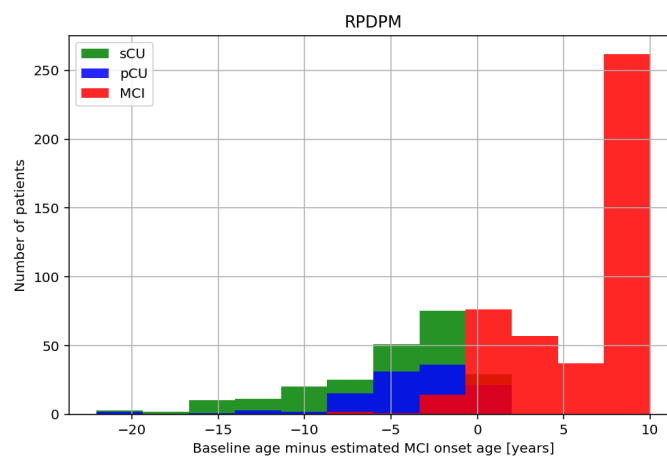


Figura 5.38: Distribución de la reserva temporal en pacientes sCU, pCU y MCI estimada mediante RPDPM

5.7.3. Experimento 3

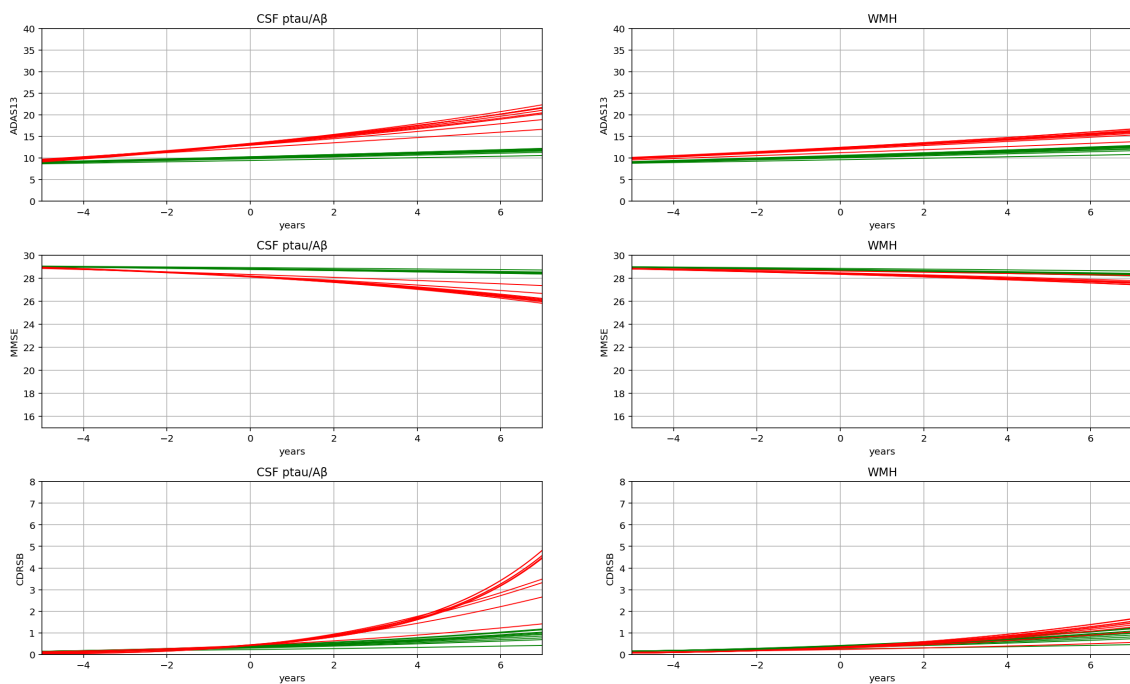
Para Leaspy se obtuvo:

Tabla 5.80: Resultados del modelo Leaspy con CSF

Métrica	sCU	pCU	sMCI
Total	604	130	0
Con CSF válido	452	95	0
En Leaspy	397	89	0
Con tau válido	348	89	0

Tabla 5.81: Resultados del modelo Leaspy con WMH

Métrica	sCU	pCU	sMCI
Total	604	130	0
Con WMH válido	484	89	0
En Leaspy	407	82	0
Con tau válido	354	82	0



(a) Modelo Leaspy con CSF

(b) Modelo Leaspy con WMH

Figura 5.39: Gráficas del modelo Leaspy. (a) Con CSF. (b) Con WMH.

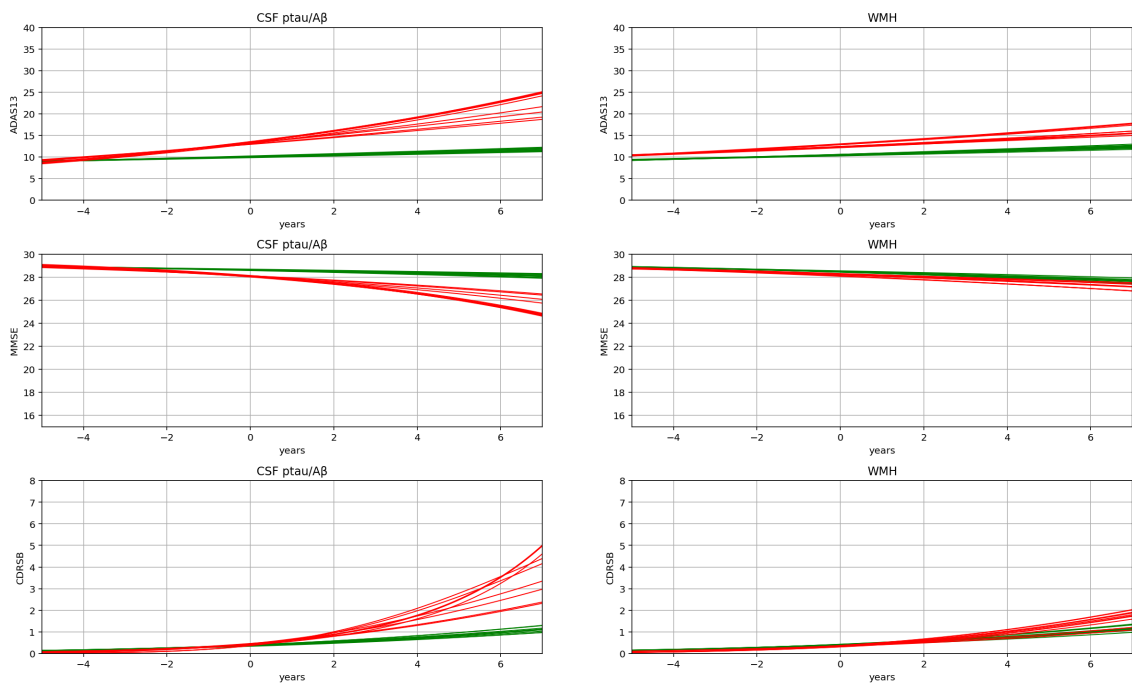
Para RPDPM se obtuvo:

Tabla 5.82: Resultados del modelo RPDPM con CSF

Métrica	sCU	pCU	sMCI
Total	604	130	0
Con CSF válido	452	95	0
En Leaspy	397	89	0
Con tau válido	165	79	0

Tabla 5.83: Resultados del modelo RPDPM con WMH

Métrica	sCU	pCU	sMCI
Total	604	130	0
Con MWH válido	484	89	0
En Leaspy	407	82	0
Con tau válido	168	71	0



(a) Modelo RPDPM con CSF

(b) Modelo RPDPM con WMH

Figura 5.40: Gráficas del modelo RPDPM. (a) Con CSF. (b) Con WMH.

Capítulo 6

Discusiones

6.1. Introducción

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado fue el desarrollo y validación de un modelo de diagnóstico diferencial entre la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Vascular mediante el uso de biomarcadores analizados con técnicas de Inteligencia Artificial. En este capítulo se analizan y discuten los resultados obtenidos en el Capítulo 5 con el fin de evaluar el grado de cumplimiento de los objetivos planteados. Asimismo, se examinan las principales limitaciones del estudio y se proponen posibles líneas de trabajo futuro.

6.2. Reproducción del Experimento de Maillard

6.2.1. ADNI

Comparando los resultados con los reportados por Maillard, se observan coincidencias significativas en las medias y desviaciones estándar de las variables clínicas y volumétricas (véase tabla 6.1). Siendo la mayor discrepancia de un 14% aproximadamente, y el resto de menos de un 3%. Esta mayor diferencia en los valores CDRSB de ADNI2-GO puede deberse a un mayor tamaño de la muestra empleada.

Tabla 6.1: Comparación de medias y desviaciones estándar entre el experimento de Maillard y su reproducción en este informe para las cohortes ADNI2/GO y ADNI3.

Variable	ADNI2/GO Maillard	ADNI2/GO TFG	Diferencia de la media (%)
CDRSB	1.4 (1.9)	1.6 (2.2)	14.3
MMSE	27.5 (2.9)	27.3 (3.2)	-0.7
MoCA	23.6 (4.2)	23.4 (4.4)	-0.8
WMH raw	7.2 (9.7)	7.2 (9.6)	0
WMH log	1.3 (1.2)	1.3 (1.2)	0
Variable	ADNI3 Maillard	ADNI3 TFG	Diferencia de la media (%)
CDRSB	1.3 (2.2)	1.3 (2.3)	0
MMSE	27.7 (3.3)	27.7 (3.3)	0
MoCA	24.0 (4.5)	24.1 (4.5)	0.4
WMH raw	5.8 (10.4)	5.7 (10.2)	-1.7
WMH log	0.78 (1.5)	0.80 (1.5)	2.6

Los histogramas y gráficos de violín presentan estructuras similares a las reportadas por Maillard (véanse Figuras 6.1 y 6.3, respectivamente). Aunque las medianas observadas en este estudio son ligeramente más elevadas, al igual que los valores reflejados en los histogramas, los resultados corroboran la relación existente entre el volumen de WMH y el estado cognitivo.



Figura 6.1: Histogramas obtenidos en el experimento de Maillard[42]

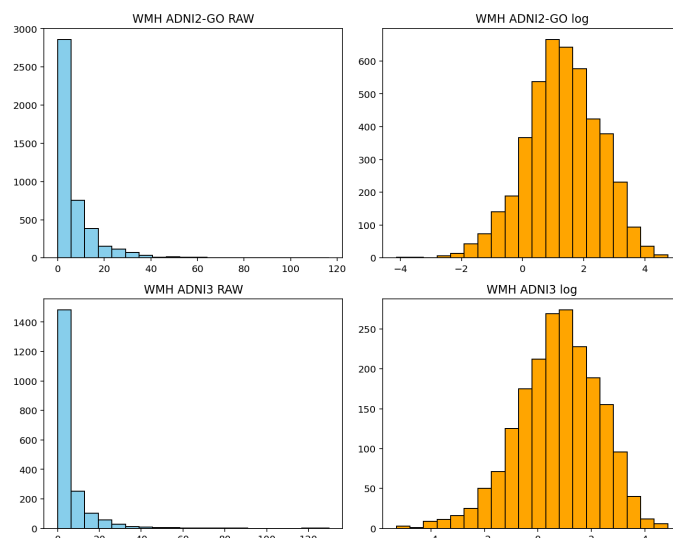


Figura 6.2: Histogramas sobre la distribución del volumen total de WMH tanto en valores crudos (izquierda) como transformados a logaritmo natural (derecha) para las cohortes ADNI2/GO y ADNI3.

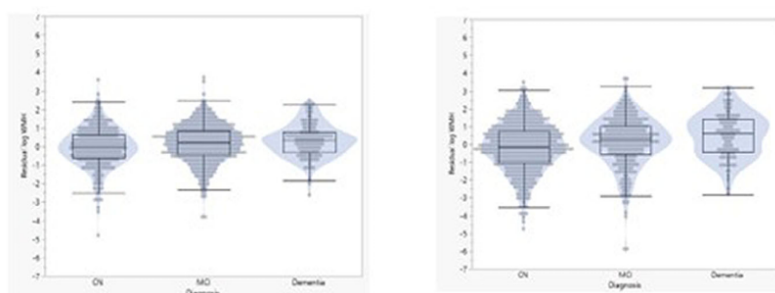


Figura 6.3: Gráficos violín obtenidos en el experimento de Maillard[42]

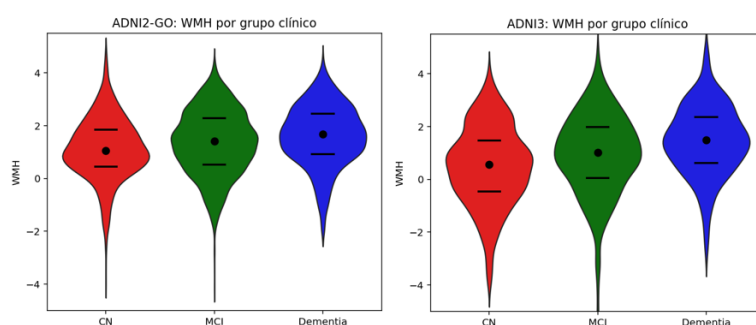


Figura 6.4: Distribución de volúmenes logarítmicos de WMH en ADNI2/GO y ADNI3 diferenciando según el estado cognitivo CN, MCI y Dementia.

Los valores de corte obtenidos, con una media aproximada de 10 ml, tienen especial importancia, ya que coinciden con hallazgos reportados en otros estudios científicos. Aunque Maillard no estableció estos umbrales, numerosos artículos respaldan este valor. Aunque no existe un límite universalmente aceptado, el umbral de 10 ml es frecuentemente empleado en la literatura como indicador de carga significativa de

WMH. Por ejemplo, en un estudio de 2023 sobre el pronóstico en enfermedad cerebrovascular, se define el subgrupo de WMH “moderado-severo” con un corte igual o superior a 10 ml para el volumen total de WMH [21].

6.2.2. NACC

Empleando la cohorte NACC, también se observan coincidencias significativas en las medias y desviaciones estándar de las variables clínicas y volumétricas (véase tabla 6.2). La mayor discrepancia (aproximadamente 25 %) se observa en los valores logarítmicos de volúmenes WMH, superiores en NACC, lo que puede deberse a que ADNI se centra mayoritariamente en MCI y demencia temprana (menor carga vascular) frente a NACC.

La tabla 6.2 se construyó a partir de las medias combinadas de ADNI2-GO y ADNI3, comparadas con las medias combinadas de UDS1-2 y UDS3, considerando para el MMSE únicamente los datos de UDS1-2 y para el MoCA únicamente los de UDS3.

Tabla 6.2: Comparación de medias y desviaciones estándar entre el experimento de Maillard y su reproducción en este informe.

Variable	ADNI Maillard	NACC TFG	Diferencia de la media (%)
CDRSB	1.35 (2.05)	1.60 (2.8)	-15.6
MMSE	27.6 (3.1)	26.4 (4.8)	+4.5
MoCA	24.0 (4.5)	24.1 (4.9)	-0.4
WMH raw	6.0 (10.15)	8.0 (10.7)	-25.0
WMH log	1.04 (1.38)	1.40 (1.2)	-25.7

Los histogramas y gráficos de violín presentan estructuras similares a las reportadas por Maillard (véanse Figuras de la 6.5 a la 6.7). Aunque las medias observadas en este estudio son ligeramente más elevadas, al igual que los valores reflejados en los histogramas, los resultados corroboran la relación existente entre el volumen de WMH y el estado cognitivo.

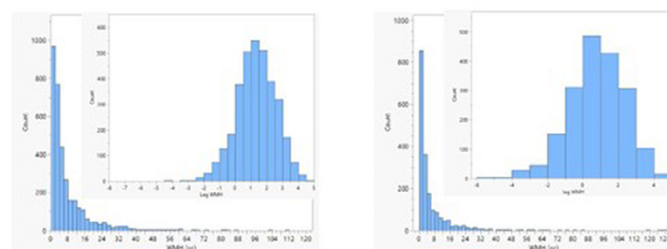


Figura 6.5: Histogramas obtenidos en el experimento de Maillard[42]

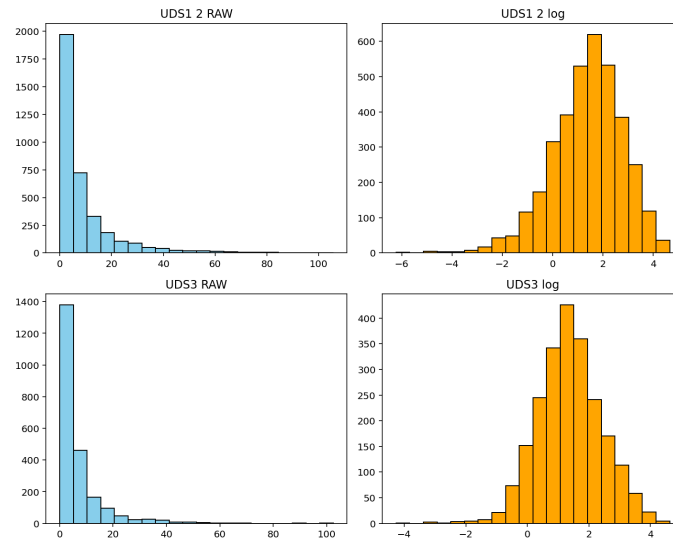


Figura 6.6: Histogramas sobre la distribución del volumen total de WMH tanto en valores crudos (izquierda) como transformados a logaritmo natural (derecha) para las cohortes UDS1-2 y UDS3.

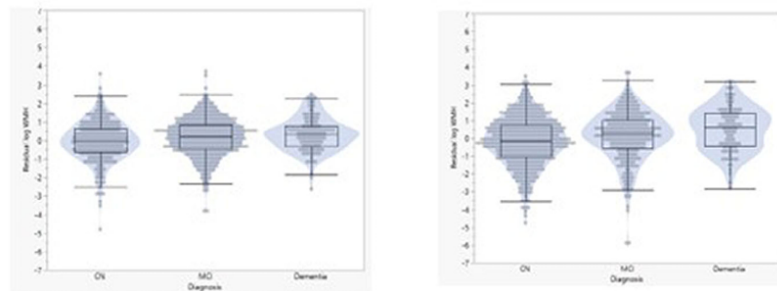


Figura 6.7: Gráficos violín obtenidos en el experimento de Maillard[42]

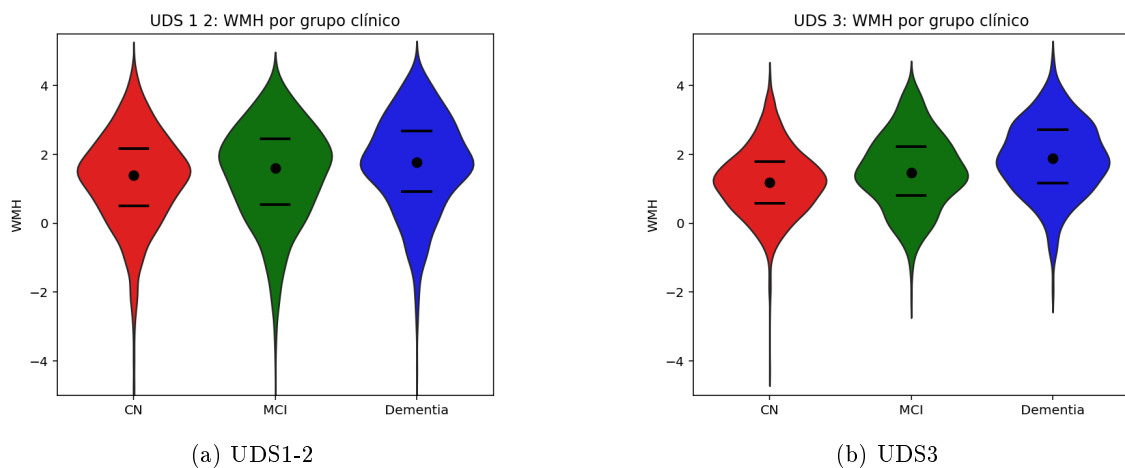


Figura 6.8: Distribución de volúmenes logarítmicos de WMH en UDS1-2 y UDS3 diferenciando según el estado cognitivo CN, MCI y Dementia.

Como era de esperar, los valores de corte obtenidos en este experimento son superiores a los observados en la cohorte ADNI, alcanzando una media entre UDS1-2

y UDS3 de 14 mL frente a 10 mL entre ADNI2-GO y ADNI3. Esta discrepancia se atribuye a los mayores volúmenes de WMH observados en las cohortes NACC.

Este estudio confirma los resultados de Maillard en ambas cohortes, mostrando que el volumen de WMH es un indicador importante para evaluar el efecto vascular como V+ frente a V-, de manera análoga a la patología amiloide. Además, valida la representatividad de ADNI, evidenciada por la alta concordancia en medias clínicas (CDR-SB, MMSE, MoCA) y volumétricas pese a diferencias metodológicas con NACC.

6.3. Tiempos de conversión y censura

6.3.1. ADNI

Los pacientes con MCI que progresan a demencia tienen un tiempo de conversión significativamente más corto que los CN que evolucionan a MCI. Esto indica una aceleración en la progresión en fases clínicas más avanzadas.

Los hallazgos concuerdan con estudios longitudinales de las cohortes ADNI y BioFINDER. Hansson et al. (2018) [28] reportaron tasas de conversión entre el 30 y el 40 % en pacientes con MCI en los primeros tres años, y cercanas al 15 % en individuos con cognición normal, valores que se corresponden con los observados en este análisis. Por otro lado, Jack et al. (2018) [31] demostraron que los individuos A+ tienen un riesgo de progresión aproximadamente tres veces mayor que los negativos.

Jansen et al. (2015) [34] y Dage et al. (2021) [50] confirmaron que la combinación pTau/A β 42 en líquido cefalorraquídeo es uno de los predictores más robustos de deterioro clínico y transición hacia demencia, como señala la elevada proporción de pacientes A+ (82 %) entre los convertidores del grupo MCI.

Por otro lado, la mayor heterogeneidad en los tiempos de conversión observada en el grupo CN refleja una variabilidad significativa en los ritmos de progresión. Esto puede deberse a diferencias individuales en resiliencia cognitiva, factores protectores o la presencia de subtipos patológicos.

Además, el porcentaje significativo de no convertidores con un seguimiento superior a cuatro años destaca la importancia de periodos prolongados de observación para una evaluación precisa.

6.3.2. NACC

Los histogramas globales de NACC muestran que en ambos grupos UDS, los pacientes CN exhiben tiempos de conversión más dispersos, mientras que los MCI muestran conversiones tempranas concentradas. Esto refleja aceleración progresiva en estadios clínicos avanzados, consistente con ADNI.

El perfil A+ predice progresión agresiva en todos los casos, predominando en convertidores MCI (aproximadamente el 80 % son A+). También hay mayor heterogeneidad temporal en CN, atribuible a factores de resiliencia cognitiva y protectora. Esto reafirma el alto poder predictivo del biomarcador pTau/A β 42 para progresión a demencia .

En cuanto a los resultados numéricos, concuerdan con ADNI, que reporta tasas de conversión entre 30-40 % en MCI en los primeros tres años, y aproximadamente 15 % en CN, valores aproximados a los observados en NACC.

Comparando UDS3 (más reciente) frente a ADNI, son muy similares, con la mayor diferencia del 21 % en estables MCI, debida al pequeño tamaño de muestra (n=47) (consultar la tabla 6.3).

Esta coincidencia entre cohortes diferentes demuestra que los resultados son representativos de la población general.

Tabla 6.3: Comparación UDS3 frente ADNI por grupo diagnóstico

Métrica	UDS3	ADNI	Diferencia de la media (%)
Cognición Normal (CN)			
CSF	181	533	-
Estables (%)	151 (83.4)	439 (82.4)	+1.0
A+ (%)	26 (14.4)	121 (22.7)	-8.3
Converts (follow-up 4 años) (%)	24 (13.3)	63 (11.8)	+1.5
Deterioro Cognitivo Leve (MCI)			
CSF	47	653	-
Estables (%)	19 (40.4)	404 (61.9)	-21.5
A+ (%)	34 (72.3)	356 (54.5)	+17.8
Converts (follow-up 4 años) (%)	28 (59.6)	291 (44.6 %)	+15

En conclusión, la combinación de biomarcadores en CSF con datos clínicos y neuropsicológicos, junto con un seguimiento a largo plazo, proporciona una visión completa para predecir la evolución en pacientes con riesgo. Esto facilita la identificación temprana de aquellos que podrían beneficiarse de tratamientos y la optimización del diseño de ensayos clínicos.

6.4. Análisis de los dominios cognitivos y tests neuropsicológicos

6.4.1. ADNI

En ADNI, la similitud en los porcentajes de pacientes estables y con patología amiloide entre el experimento basado en valores de pTau/*Abeta* procedentes de ADNIMERGE (experimento 1) y el experimento basado en valores de pTau/*Abeta* procedentes de CSF (experimento 2), indica que los resultados son consistentes, a

pesar de haberse obtenido a partir de tablas distintas. Esta concordancia respalda la representatividad de las muestras y sugiere una adecuada calidad de los datos empleados.

En el experimento 2, la inclusión de la tabla de biomarcadores CSF incrementa de forma notable el número de pacientes, lo que aporta una mayor robustez y representatividad a los resultados, aunque los porcentajes observados se mantienen en línea con los del experimento 1.

En cuanto a los tests neuropsicológicos, los más relevantes han sido el PACC y el ADAS13, ya que son los únicos que muestran, en algunos casos, diferencias significativas entre V+ y V-.

Respecto a los dominios cognitivos, dado el tamaño muestral reducido (máximo $n = 314$), se adoptó un umbral de significancia más estricto de $p < 0,03$.

En el grupo cognitivamente normal, el subgrupo A- mostró diferencias significativas en funciones ejecutivas 2, mientras que en A+ solo en memoria. Esto sugiere que la memoria es el dominio más afectado en la fase asintomática con patología amiloide (A+), y las funciones ejecutivas en ausencia de amiloide (A-).

En el grupo MCI, A- no mostró diferencias, pero A+ presentó efectos significativos en funciones ejecutivas y lenguaje ($p \approx 0$). Estos hallazgos evidencian un mayor deterioro en estos dominios durante la fase sintomática en A+V+ (copatología vascular) comparado con A+V- (Alzheimer puro).

Cabe destacar que en MCI A+, los tests neuropsicológicos individuales no detectaron diferencias significativas, mientras que los dominios compuestos sí las revelaron en lenguaje y funciones ejecutivas. Esto demuestra la mayor sensibilidad de los compuestos cognitivos armonizados para identificar subtipos de Alzheimer y Demencias Relacionadas (Alzheimer's Disease and Related Dementias, ADRD), como confirman Hampton et al. (2023)[27] y Labos et al. (2022)[39].

Por otro lado, Labos et al. (2022)[39] también reportan mayor deterioro en funciones ejecutivas y lenguaje en MCI con copatología vascular frente a Alzheimer puro.

6.4.2. NACC

En la cohorte UDS1-2, la ausencia de pacientes con valores válidos de punción lumbar en la visita basal impidió analizar este biomarcador, lo que orienta futuras líneas de trabajo hacia el PET amiloide, disponible en más sujetos.

Sin embargo, con los datos válidos de WMH, se dividió la población en V+ y V-. En pacientes cognitivamente normales, se hallaron diferencias muy significativas en memoria, funciones ejecutivas y lenguaje, destacando la superior sensibilidad de los tests de dominios cognitivos frente al CDRSB. En MCI, la diferencia fue significativa solo en funciones ejecutivas, posiblemente porque esta etapa avanzada resalta

el déficit ejecutivo característico de la demencia vascular, mientras que en CN las alteraciones en otros dominios podrían deberse a copatologías.

UDS3 permitió analizar todos los grupos diagnósticos tras filtrar por CSF, aunque con muestras reducidas, mostrando mayor sensibilidad diagnóstica. En CN, no hubo diferencias significativas entre A+ y A-, pero sí entre V+ y V- en los tres dominios cognitivos (similar a UDS1-2). Para subgrupos con CSF y WMH válidos (n=16), tampoco se observaron diferencias entre A+ y A-, ni entre V+ y V-, atribuible al escaso número de sujetos. El análisis de sinergia AV redujo aún más el tamaño muestral (hasta 0 pacientes en el grupo A+V+), lo que hizo inviable realizar un análisis estadístico en dicho grupo.

En MCI, A+ frente A- mostró diferencias significativas en CDRSB y memoria (típica del Alzheimer), mientras que V+ frente V- las tuvo en funciones ejecutivas (característica vascular). Con CSF y WMH válidos (22 pacientes), no hubo diferencias, igual que en el análisis de sinergia AV, que quedó limitada a 2 pacientes en A- y 4 en A+.

Por otro lado, la escasez de pacientes impide comparar los resultados con los obtenidos en ADNI, dado el tamaño muestral insuficiente para análisis fiables.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de muestras representativas y numerosas para análisis fiables de biomarcadores, ya que tamaños reducidos limitan la potencia estadística y la interpretación precisa.

6.5. Reproducción del experimento de Mukherjee et al. (2023)[47]

Los datos de ADNI, pese a su menor tamaño muestral frente a NACC (n=2.428 frente a n=27.942-18.137), resultan representativos en variables demográficas clave (edad, educación, sexo, raza), con diferencias respecto a NACC menores a 5 puntos porcentuales en la mayoría.

Las principales discrepancias entre NACC y ADNI aparecen en los estados cognitivos, ya que este último presenta el doble de pacientes con MCI y la mitad de AD respecto a NACC, reflejando su diseño enfocado en detección precoz (mayor proporción MCI).

Este experimento replica satisfactoriamente los hallazgos de Mukherjee et al. (2023) [47], confirmando valores demográficos y clínicos similares tanto en ADNI como en NACC.

Además, la similitud entre estas dos bases de datos valida la armonización de datos UDS, demostrando que la batería estandarizada permite comparaciones fiables entre cohortes diferentes.

6.6. Análisis de supervivencia

La similitud en los porcentajes de pacientes estables, conversores en los primeros cuatro años y con patología amiloide obtenidos en el experimento basado en valores de pTau/*Abeta* procedentes de ADNIMERGE (experimento 1) y el experimento basado en valores de pTau/*Abeta* procedentes de CSF (experimento 2), indica que los resultados son consistentes, a pesar de haberse obtenido a partir de tablas distintas. Esta concordancia respalda la representatividad de las muestras de ADNI y sugiere una adecuada calidad de los datos empleados.

En el experimento 2, la inclusión de la tabla de biomarcadores CSF incrementa de forma notable el número de pacientes, lo que aporta una mayor robustez y representatividad a los resultados, aunque los porcentajes observados se mantienen en línea con los del experimento 1.

Los resultados confirman el valor predictivo del cociente pTau/ $A\beta_{42}$ para la transición a demencia en pacientes cognitivamente normales y con deterioro cognitivo leve, como indican Jansen et al. (2015) [34] y Dage et al. (2021) [50], donde una mayor carga de patología amiloide se asocia a un incremento del riesgo de conversión. Es decir, la presencia de patología amiloide es un factor acelerador hacia la demencia. Esto coincide con los resultados de los experimentos anteriores.

En la progresión de CN a MCI, tanto en el experimento 1 como en el 2, no se observan diferencias significativas entre grupos. Esto sugiere que la patología vascular no modifica de forma clara el riesgo de conversión en esta primera etapa.

Sin embargo, en la progresión de MCI a demencia, en ambos experimentos se observa una diferencia significativa en los pacientes A-, pero no en los A+. Es decir, en pacientes sin enfermedad de Alzheimer, la presencia de patología vascular acelera la conversión a demencia al comparar los grupos V+ y V-, diferenciando a los pacientes puros (A-V-) de aquellos con sólo patología vascular (A-V+), en línea con estudios como los de Bombois et al. (2008)[9], Staekenborg et al. (2009) [61] y Arvanitakis et al. (2017) [20]. Éstos relacionan una mayor carga de hiperintensidades de la sustancia blanca y de patología vascular con un incremento del riesgo de conversión a demencia vascular o mixta y con un declive cognitivo más rápido independiente de la patología de Alzheimer. Por el contrario, la ausencia de diferencias en los grupos A+ sugiere que la positividad vascular podría estar provocada por la propia carga amiloide.

Esta interpretación se ve reforzada por los resultados del experimento del análisis exclusivo del biomarcador V (experimento 3), en el que solo se detectan diferencias significativas en pacientes con declive cognitivo entre los grupos con y sin patología vascular.

En conclusión, el análisis de supervivencia indica que la existencia de patología vascular marca una diferencia significativa en el riesgo de conversión y aceleración a demencia únicamente en pacientes con MCI sin enfermedad de Alzheimer (MCI A-V+ frente a MCI A-V-).

6.7. Modelos de Progresión de la Enfermedad. ADNI

Respecto al primer experimento de los modelos de progresión de la enfermedad (estimación de la edad de conversión, tiempo hasta la conversión y número de pacientes por grupo), se puede concluir que el modelo Leaspy es, en general, más preciso, especialmente al identificar pacientes cognitivamente normales estables, con un porcentaje de acierto claramente superior al de RPDPM (alrededor del 70 % frente a menos del 50 %). En cambio, para los pacientes CN progresivos y los MCI estables, los porcentajes de acierto fueron prácticamente equivalentes en ambos modelos. Estos resultados son coherentes con los publicados por Platero y Bengoa (2025) [54], donde se describe una mayor capacidad de predicción de Leaspy en comparación con RPDPM.

En el segundo experimento (análisis de la distribución de los parámetros temporales), los resultados numéricos fueron coherentes con los del primer experimento. En los gráficos, tanto con Leaspy como con RPDPM se observaron patrones similares: los sujetos sCN se sitúan por debajo de 0, los sujetos pCN se distribuyen entre valores negativos y ligeramente positivos, y la mayoría de los pacientes MCI se localizan a la derecha de 0. Esto resulta coherente, dado que se espera que los CN presenten valores negativos y los MCI positivos.

En el tercer experimento (estudio de la evolución de distintos biomarcadores a lo largo del tiempo), el más relevante, se aprecia la clara influencia del biomarcador ptau/Abeta . En los gráficos de Leaspy y RPDPM se observa una diferencia marcada en todos los test neuropsicológicos entre pacientes A+ y A-, especialmente en el CDRSB. Entre los pacientes V+ y V- también se detectan diferencias, aunque más sutiles que las anteriores, tanto en Leaspy como en RPDPM y en todos los test, siendo más notable en el ADAS13. Esto refuerza el papel diferencial del biomarcador V, ya que permite discriminar mejor entre demencia vascular y enfermedad de Alzheimer cuando se considera junto con otros factores clínicos y neuropsicológicos.

6.8. Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones importantes de considerar a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, en algunos análisis se obtuvieron grupos de pacientes muy reducidos, especialmente en los biomarcadores de punción lumbar de la base de datos NACC, lo que puede comprometer la robustez estadística y la estabilidad de las estimaciones.

Además, aunque se ha conseguido acceso a datos de grandes cohortes como NACC, estas muestras no representan fielmente a la población mundial. La mayoría de los sujetos procede de un contexto geográfico y sociodemográfico concreto, lo que introduce un posible sesgo de selección y limita la generalización de los modelos a otras poblaciones con distinta nacionalidad, nivel educativo u otras características demográficas.

6.9. Líneas futuras de trabajo

Se proponen las siguientes líneas de investigación a partir de los resultados obtenidos:

Incorporación de PET amiloide frente a punción lumbar en NACC: Replicar en NACC los análisis clasificando a los pacientes en A+ y A- utilizando datos de PET amiloide en lugar de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo. Esto ampliaría el tamaño de la muestra al incluir pacientes para los que la punción lumbar no está disponible.

Aplicación de las DPM en NACC: Aplicar los modelos de progresión de enfermedad (Leaspy y RPDPM) a la base de datos NACC, aprovechando su mayor tamaño muestral para validar la robustez de las trayectorias y mejorar la potencia estadística.

Análisis por dominios cognitivos específicos: Realizar modelos DPM según los dominios cognitivos individuales (memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y visoespacial), permitiendo un análisis del deterioro diferencial de éstos.

Ampliación de la muestra de estudio: Incrementar el número de sujetos y visitas analizadas para mejorar la representatividad poblacional y la potencia estadística de los modelos.

Estas extensiones permitirían generar un análisis más completo de la enfermedad, con mayor representatividad poblacional y precisión diagnóstica.

6.10. Conclusiones

La enfermedad de Alzheimer es la demencia más común en personas mayores de 60 años. Diferenciarla de otras demencias, como la vascular, resulta esencial para implementar tratamientos más específicos y personalizados. Sin embargo, su frecuente coexistencia y la similitud de síntomas dificultan esta distinción.

Este estudio ha validado la utilidad de los biomarcadores pTau/*Abeta* y WMH tanto en dominios cognitivos como en tests neuropsicológicos. Se confirma el papel determinante del ratio pTau/*Abeta* como indicador de patología amiloide y su influencia en el deterioro cognitivo, mientras que las WMH muestran una clara asociación con progresión a demencia en pacientes no Alzheimer.

La inclusión del análisis por dominios cognitivos es especialmente relevante, ya que tradicionalmente predominan los tests neuropsicológicos en la valoración clínica. Este trabajo demuestra que los dominios cognitivos pueden revelar diferencias significativas entre pacientes con y sin patología vascular en casos donde los tests neuropsicológicos no las detectan.

En conclusión, la combinación de biomarcadores (pTau/*Abeta* para Alzheimer, WMH para vascular) con análisis por dominios cognitivos mejora sustancialmente

la capacidad diferencial diagnóstica, permitiendo una estratificación más precisa de pacientes y trayectorias pronósticas individualizadas.

Apéndice A

Fundamentos Estadísticos

A.1. Contraste de hipótesis

Es un método estadístico empleado para evaluar si un supuesto sobre un parámetro poblacional es compatible con la evidencia empírica que hay en la muestra. Este proceso ayuda a decidir si los datos recogidos apoyan o rechazan una hipótesis planteada inicialmente.

Se deben tener en cuenta dos hipótesis:

- Hipótesis nula (H_0): establece que el parámetro que describe la característica del estudio adopta un valor concreto (X_0). Esta hipótesis se asume como verdadera hasta que la evidencia diga lo contrario. Se establece un nivel de significación (α), que representa la probabilidad máxima de rechazar H_0 cuando realmente es cierta (error tipo I).

- Hipótesis alternativa (H_1): plantea que el valor del parámetro difiere del supuesto en H_0 . Puede ser bilateral, cuando simplemente se afirma que H_0 no es cierta, o unilateral, indicando el sentido concreto de la diferencia. [53]

A.2. Significado del p-valor

El p-valor es la probabilidad de obtener resultados iguales o más extremos que los observados en la muestra, suponiendo que H_0 es cierta. Se utiliza en el contraste de hipótesis para decidir si hay evidencia suficiente para rechazar H_0 .

- Si $p\text{-valor} \leq \alpha$, se rechaza H_0 y se acepta H_1 .
- Si $p < \alpha$, no se rechaza H_0 .

Un p-valor pequeño indica que los datos son poco compatibles con la hipótesis nula, lo que aumenta la evidencia de rechazarla.

En definitiva, el p-valor mide el grado de compatibilidad entre los datos observados y la hipótesis nula. [15]

A.3. Test de chi-cuadrado para variables categóricas

La prueba de chi-cuadrado se utiliza para evaluar si dos variables categóricas de muestras independientes son dependientes o no. Por ejemplo, se puede analizar si ser portador del alelo APOE4 está asociado al género.

Para realizar la prueba, se siguen los siguientes pasos:

- Plantear H_0 que indica independencia entre variables.
- Se calculan las frecuencias esperadas en cada categoría suponiendo independencia.
- Se calcula el estadístico chi-cuadrado con la fórmula:

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(o_i - e_i)^2}{e_i}$$

donde o_i son las frecuencias observadas y e_i las esperadas.

- Se determina el p-valor asociado al estadístico χ^2 considerando los grados de libertad, calculados como

$$gl = (R - 1) \times (C - 1)$$

donde R es el número de filas y C el de columnas.

- Se compara el p-valor con el nivel de significación α para decidir si se rechaza la hipótesis nula.

La distribución chi-cuadrado es más simétrica conforme aumentan los grados de libertad.

Si el p-valor es menor que α , se concluye que existe relación significativa entre las variables categóricas; si no, se establece que son independientes.[16]

A.4. Análisis de varianza

A.4.1. Introducción

El Análisis de Varianza (ANOVA) es una técnica estadística para comparar las medias de tres o más grupos y determinar si existen diferencias significativas..

A.4.2. Fundamentos y tipos de ANOVA

ANOVA compara la variabilidad entre grupos (diferencias en medias) con la variabilidad dentro de los grupos (dispersión interna). Si la primera es mucho mayor, se considera que las medias son diferentes.

Existen tres tipos principales: ANOVA de una vía (un factor), de dos vías (dos factores) y de medidas repetidas (cuando los mismos sujetos se miden varias veces).

A.4.3. Supuestos y Condiciones Requeridas

Para aplicar ANOVA, la variable debe ser aproximadamente normal en cada grupo, las varianzas deben ser similares y las observaciones deben ser independientes.

A.4.4. Procedimiento

Formulación de hipótesis: Se define la hipótesis nula (igualdad de medias) y la alternativa (diferencia en al menos una media).

Cálculo de la suma de cuadrados: Se mide la variabilidad total y se desglosa en variabilidad entre grupos y dentro de los grupos.

Construcción de la tabla ANOVA: Se presentan las sumas de cuadrados, los grados de libertad, y la media de los cuadrados para cada fuente de variación.

Estadístico F: Se obtiene dividiendo la variabilidad entre grupos entre la variabilidad interna. Un valor F alto sugiere rechazo de la hipótesis nula.

Obtención del valor p: Permite decidir, mediante un nivel de significancia, si se rechaza o no la igualdad de medias.

A.4.5. Interpretación

Si el p-valor es menor que α (normalmente 0,05), se concluyen diferencias significativas entre medias, pero no se sabe qué grupos difieren. Por eso se hacen pruebas post hoc (Tukey, Bonferroni).

A.4.6. Aplicaciones

ANOVA se usa en ciencias, ingeniería y otras áreas para comparar tratamientos o condiciones, como diferentes medicinas o métodos educativos.[55]

A.5. Test de Wilcoxon

El test de Wilcoxon, es una prueba no paramétrica que compara dos grupos relacionados o dependientes para ver si difieren de manera significativa. En vez de emplear los valores originales, se basa en los rangos de las diferencias entre las parejas de datos.

Es especialmente útil cuando no se cumplen los supuestos de normalidad exigidos por su equivalente paramétrico (la prueba t para muestras relacionadas) o cuando el tamaño de muestra es pequeño.

Algunas condiciones para aplicar la prueba son:

- Las muestras deben ser dependientes.

- Los datos deben poder ordenarse (ordinales o cuantitativos).
- La distribución de las diferencias debe ser aproximadamente simétrica.

El procedimiento se basa en calcular la diferencia entre cada par de observaciones, asignar rangos absolutos, considerar el signo de las diferencias y sumar los rangos positivos y negativos. El valor estadístico de Wilcoxon se basa en la suma menor de esos rangos. Se compara con una distribución específica para obtener el p-valor.[48]
[52]

Apéndice B

Modelos Predictivos

B.1. Modelos de progresión en cascada

B.1.1. Introducción

Los modelos de progresión en cascada describen cómo los cambios biológicos y clínicos de una enfermedad ocurren en etapas ordenadas. Este enfoque muestra no solo la evolución típica de la enfermedad, sino también cómo pueden alterarse las curvas de determinados indicadores en presencia o ausencia de diferentes factores.

El modelo representa el tiempo en el eje horizontal y la magnitud de la alteración en cada marcador o síntoma en el eje vertical. De esta forma permite analizar el impacto de distintos factores sobre la progresión biológica y clínica. Esto es clave para entender la variabilidad individual en la enfermedad.

B.1.2. Secuencia fisiopatológica del modelo de Jack et al. (2024)[29]

Este modelo ordena la progresión de la enfermedad de Alzheimer de la siguiente manera:

Acumulación amiloide (A): se detecta hasta décadas antes de los primeros síntomas, mediante PET de amiloide o descenso de $A\beta_{42}$ en líquido cefalorraquídeo (Cerebrospinal Fluid, LCR) o plasma.

Patología tau (T):

- Fase temprana (T1), tau del lóbulo temporal medial (MTL tau): la proteína tau comienza a acumularse en regiones del lóbulo temporal medial, como el hipocampo. Esta etapa representa el inicio de lesión por patología tau en el Alzheimer.

- Fase tardía (T2), tau neocortical (Neocortical tau): la proteína tau se extiende a las áreas externas del cerebro (neocorteza). Se acumula en cantidades mayores y produce un daño más extenso. Se encuentra en forma de ovillos neurofibrilares.

Neurodegeneración (N): pérdida neuronal y atrofia cerebral observable en resonancias magnéticas.

Declive clínico (C): aparición del deterioro cognitivo y funcional (síntomas).

B.1.3. Casos

En la Figura 1 del artículo de Jack et al. (2024) [29] se ilustran tres escenarios representativos de la evolución clínica y biológica de la enfermedad. Se muestra cómo diferentes factores pueden modificar la progresión típica.

Caso A – Progresión típica:

Sigue la secuencia idealizada: primero se produce la acumulación de amiloide, luego el aumento de tau, después la neurodegeneración y finalmente la aparición de síntomas clínicos. Representa la trayectoria típica de un paciente con Alzheimer sin comorbilidades. Cabe destacar que, una vez se alcanza el máximo de acumulación de amiloide (aproximadamente cuando se detecta la tau neocortical), este nivel se mantiene constante. De forma similar ocurre con la MTL tau y la Neocortical tau. También se observa que el tiempo transcurrido entre la detección de las curvas correspondientes a Neocortical Tau, N y C es considerablemente menor que entre las tres primeras.

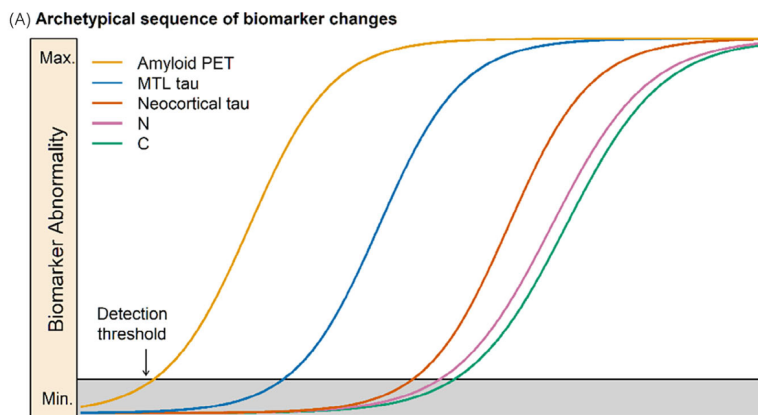


Figura B.1: Progresión típica de la enfermedad de Alzheimer[29]

Caso B – Efecto de copatología:

Se representan los desplazamientos de las curvas en presencia de otras patologías (como daño vascular). Como se observa, adelantan la neurodegeneración y aparición de síntomas, incluso cuando la tau temprana (T1) todavía no se ha detectado. Además, mantienen la forma y el orden de aparición: primero la neurodegeneración y, posteriormente, el deterioro cognitivo. Se sitúan aproximadamente en el punto medio entre las dos primeras curvas.

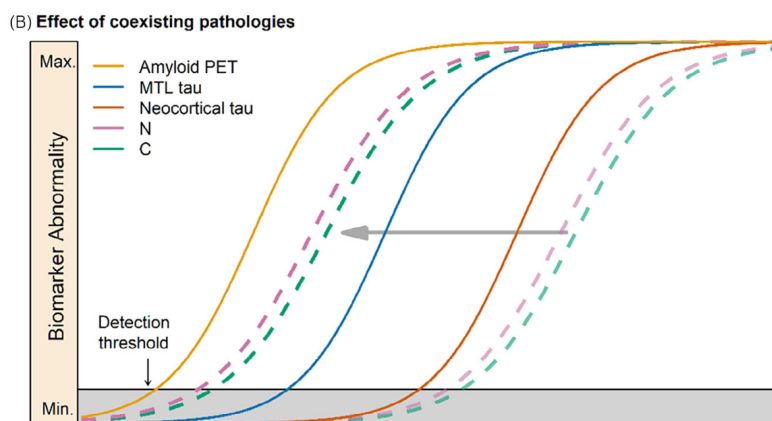


Figura B.2: Efectos de copatologías en la progresión de la enfermedad de Alzheimer[29]

Caso C – Efecto de reserva cognitiva:

Representa el efecto de la reserva cognitiva. Ésta retrasa la aparición de los síntomas. Aunque la progresión biológica sigue su curso (amiloide, tau y neurodegeneración), el deterioro clínico se manifiesta más tarde. La presencia de reserva cognitiva puede deberse a educación, actividad mental o plasticidad cerebral.

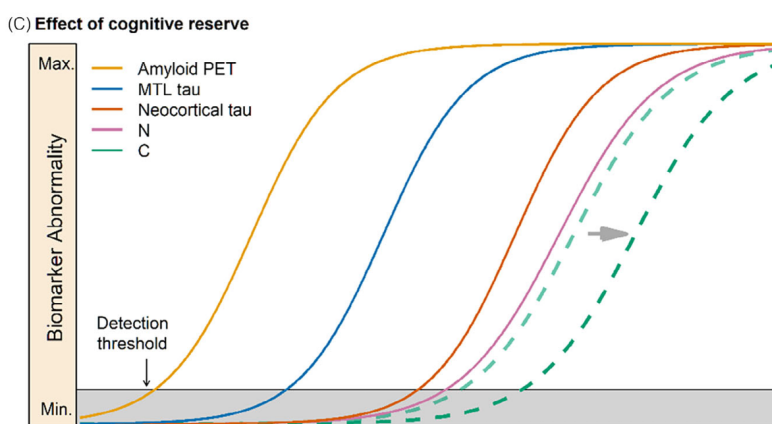


Figura B.3: Efecto de la reserva cognitiva en la progresión de la enfermedad de Alzheimer[29]

B.1.4. Conclusiones

Este modelo en cascada permite visualizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. También muestra cómo factores como las copatologías o la reserva cognitiva pueden cambiar el curso típico. Estas modificaciones se evidencian especialmente en la neurodegeneración y el deterioro cognitivo. Es importante destacar que la acumulación de beta-amiloide es siempre el primer paso en esta cascada. Además, su curva permanece constante en todos los casos.

B.2. Modelos de progresión de la enfermedad

B.2.1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (Alzheimer's Disease, AD) es la principal patología neurodegenerativa en personas mayores. Presenta una gran heterogeneidad clínica y biológica. El diagnóstico precoz y la predicción del riesgo son esenciales para la atención clínica y la investigación. Sin embargo, la progresión de la AD no es lineal y está influenciada por múltiples factores. Entre ellos se encuentra la presencia de diversas lesiones neuropatológicas y biomarcadores.

Los modelos de progresión de la enfermedad (Disease Progression Models, DPMs) permiten describir y predecir, de forma cuantitativa, la evolución cognitiva y el riesgo de conversión. Es fundamental validar y comparar la utilidad y fiabilidad de diferentes DPMs. Esto es esencial para tareas de detección temprana, donde la precisión, la robustez ante datos incompletos y la factibilidad clínica son prioritarias. Por ello, en el artículo de Platero y Bengoa (2025) [54] se comparan tres enfoques paramétricos: GRACE, Leaspy y RPDPM.

B.2.2. Métodos

Se analizaron datos longitudinales del ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) que incluyeron pruebas neuropsicológicas de 1163 participantes clasificados como cognitivamente sanos (Cognitively Normal, CN) o con deterioro cognitivo leve (Mild Cognitive Impairment, MCI). Se seleccionaron subgrupos de sujetos estables y sujetos progresivos. Se excluyeron casos con variación diagnóstica extrema (por ejemplo, al volver al estado cognitivo anterior). Las pruebas neuropsicológicas empleadas incluyeron:

- Mini-Mental State Examination (MMSE)
- Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDRSB)
- Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale 13 (ADAS13)
- Functional Assessment Questionnaire (FAQ)
- Logical Memory – Delayed Recall (LDELTOTAL)
- Trail Making Test, parte B (TRABSCOR)
- Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (PACC)
- Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

Los tres DPMs analizados fueron Leaspy [37], RPDPM [23] y GRACE [17]. Estos modelos paramétricos se entrenaron para reconstruir la historia natural del declive cognitivo, estimando trayectorias longitudinales desde fases preclínicas estables hacia

declive progresivo y potencial demencia. Leaspy alinea las trayectorias de cada paciente en una escala temporal única. RPDPM modela curvas progresivas empleando regresión polinomial robusta que resiste valores atípicos y datos faltantes. GRACE extiende trayectorias cortas a progresiones largas multivariable.

Se emplearon combinaciones de pruebas sensibles a la progresión temporal, seleccionadas por capacidad diagnóstica o pronóstica.

Para evaluar la estabilidad y robustez de los resultados, se dividieron los datos en conjuntos de entrenamiento, validación y test mediante muestreo estratificado y bootstrapping. El rendimiento de los modelos se valoró mediante: área bajo la curva (Area Under the Curve, AUC) para precisión diagnóstica, sensibilidad de conversores (progressor CU, pCU), correlación de Pearson entre edades de conversión estimadas y observadas, y robustez ante datos perdidos (evaluación de resultados con 20 %-40 % de valores faltantes). Además, se evaluó la precisión de las trayectorias estimadas ante las observadas mediante el error absoluto medio (Mean Absolute Error, MAE).

B.2.3. Resultados

Leaspy presentó el mejor rendimiento diagnóstico en el conjunto de test, con un AUC de 0,96 y una elevada correlación de Pearson ($r = 0,78$). Reconstruyó la progresión típica de la enfermedad, desde la estabilidad con CN hacia el declive cognitivo acelerado. RPDPM demostró una robustez sobresaliente frente a la ausencia de datos, manteniendo una detección estable de casos progresivos incluso con hasta un 40 % menos de datos. GRACE mostró la menor sensibilidad para detectar transiciones clínicas, pero ofreció el ajuste más preciso de las trayectorias de biomarcadores.

Las combinaciones más efectivas de marcadores incluyeron CDRSB, ADAS13 y MMSE, demostrando que se pueden construir modelos precisos con solo dos de estas pruebas. Además, el análisis de la evolución temporal indicó que el modelo Leaspy ayuda a situar con mayor claridad las trayectorias individuales en función del tiempo de inicio del deterioro cognitivo.

Se evaluó además la influencia del número de visitas clínicas disponibles en la precisión diagnóstica y el seguimiento de la progresión cognitiva. Los resultados indican que un mayor número de visitas (a partir de tres) mejora la estabilidad y fiabilidad de las estimaciones de los modelos, lo que destaca la importancia de un seguimiento clínico periódico y continuado.

B.2.4. Discusiones

Los modelos paramétricos basados exclusivamente en medidas neuropsicológicas lograron describir con precisión la historia natural del declive cognitivo, desde la estabilidad preclínica en CN hasta la transición MCI progresiva. Este hallazgo destaca la relevancia clínica de las pruebas neuropsicológicas convencionales para capturar trayectorias longitudinales típicas del Alzheimer, tanto en el diagnóstico temprano como en el seguimiento de los pacientes, incluso cuando se comparan con biomarcadores más complejos, costosos o invasivos.

No obstante, el estudio presenta limitaciones debido al uso exclusivo de datos neuropsicológicos y la naturaleza específica de la cohorte del ADNI, que puede no reflejar toda la diversidad clínica real.

B.2.5. Conclusiones

El estudio de Platero y Bengoa (2025) [54] evidencia que los DPMs que utilizan únicamente pruebas neuropsicológicas son capaces de detectar de manera eficaz y reproducible el deterioro cognitivo inicial en la enfermedad de Alzheimer. Esto facilita su aplicación en la práctica clínica diaria. El modelo Leaspy resultó óptimo cuando se prioriza la predicción anticipada y la identificación temprana de sujetos que progresan hacia el deterioro cognitivo. Por su parte, RPDPM destacó por su robustez y buen desempeño en escenarios clínicos con datos incompletos o pérdidas de información. GRACE, aunque mostró menor sensibilidad para detectar cambios clínicos inmediatos, fue eficaz para modelar con precisión las trayectorias poblacionales de los biomarcadores, lo cual es valioso para estudios exploratorios o de investigación básica.

Además, el uso de solo dos marcadores neuropsicológicos clave, permite integrar estos métodos en herramientas de apoyo para la toma de decisiones clínicas. Como siguiente paso, se propone validar estos resultados en cohortes más amplias y representativas, explorando también su aplicación en el diagnóstico diferencial con demencia vascular y otras causas de deterioro cognitivo.

Apéndice C

Evaluación neuropsicológica

C.1. Compuesto Cognitivo Preclínico de Alzheimer (PACC)

El ADCS Preclinical Alzheimer Cognitive Composite (ADCS-PACC)[18] es una medida compuesta diseñada para evaluar el declive cognitivo en personas con una función cognitiva normal (Cognitively Normal, CN), pero con evidencia biológica temprana de la AD, como la acumulación de amiloide cerebral.

El ADCS-PACC combina pruebas que evalúan distintos dominios cognitivos clave:

- Memoria episódica: a través del Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT).
- Recuerdo diferido: mediante el Logical Memory IIa del Wechsler Memory Scale .
- Función ejecutiva: con el Digit Symbol Substitution Test(DSST).
- Cognición global: evaluada con el Mini-Mental State Examination (MMSE).

Los puntajes de las pruebas se normalizaron y sumaron para obtener un marcador compuesto. Este marcador es sensible a los primeros signos de deterioro cognitivo relacionados con la presencia de amiloide. La acumulación de amiloide es detectada mediante biomarcadores como $A\beta_{42}$ en líquido cefalorraquídeo (Cerebrospinal Fluid, CSF) o imágenes PET.

Los datos analizados proceden de diversas cohortes internacionales, incluyendo ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), AIBL (Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing) y ADCS-PI (ADCS Prevention Instrument Study). Abarcan participantes de avanzada edad, cognitivamente normales y con distintos niveles de riesgo genético.

Los resultados indicaron que los participantes con biomarcadores amiloides positivos (A+) y los portadores del alelo APOE- $\epsilon 4$, mostraron un deterioro cognitivo mayor y más rápido[40]. Esta diferencia se observó incluso en seguimientos cortos de entre 18 y 36 meses. Se confirma así que el ADCS-PACC puede detectar precozmente el declive cognitivo temprano asociado con la AD.

Además, el estudio proporcionó estimaciones del tamaño muestral necesario para futuros ensayos. Sugirió que con 500 participantes por grupo y un seguimiento adecuado, se podría detectar un efecto terapéutico significativo con un 80 % de potencia estadística.

En conclusión, el ADCS-PACC constituye una herramienta fundamental para mejorar la detección temprana del riesgo de Alzheimer en la etapa preclínica de la enfermedad. Su uso facilita la identificación de individuos que podrían beneficiarse de intervenciones preventivas. También subraya la importancia de desarrollar y aplicar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a intervenir en las fases iniciales, antes de la aparición de síntomas clínicos evidentes. Esto abre una puerta crucial para retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente.

Apéndice D

Análisis Neuropatológico

D.1. Patología Tau

Este estudio analiza biomarcadores en líquido cefalorraquídeo evaluados mediante ensayos Elecsys, que destacan por su alta precisión y reproducibilidad entre laboratorios. Se examinan específicamente las concentraciones de $A\beta(1-42)$, proteína tau total (tTau) y tau fosforilada (pTau), así como sus ratios $p\text{Tau}/A\beta(1-42)$ y $t\text{Tau}/A\beta(1-42)$. Para pTau, se considera positivo (T+) un valor superior a 27 pg/mL. Este umbral fue validado por Blennow et al. (2019)[8] mediante análisis estadísticos y comparación con PET-Tau, que identifica la presencia de patología tau significativa. Además, se evalúa la capacidad de predicción de estos biomarcadores en el deterioro cognitivo y la conversión a enfermedad de Alzheimer (AD) o demencia.

D.1.1. Materiales y métodos

El estudio utilizó dos cohortes principales:

- ADNI: incluye individuos con cognición normal (CN), deterioro cognitivo leve (MCI) y Alzheimer leve.

- BioFINDER: se centra en pacientes con MCI.

Las concentraciones de los biomarcadores $A\beta(1-42)$, pTau y tTau se midieron mediante ensayos Elecsys realizados en analizadores cobas e601, en laboratorios en Pennsylvania (ADNI) y Gotemburgo (BioFINDER)[57].

Se establecieron puntos de corte para cada biomarcador basándose en resultados de PET amiloide y PET-Tau. De este modo, los pacientes fueron clasificados como biomarcador-positivos o -negativos. Para pTau se utilizó el umbral de 27 pg/mL (T+), definido como el valor que optimiza la sensibilidad (capacidad para detectar correctamente a los pacientes con patología) y la especificidad (capacidad para descartar correctamente a quienes no la presentan) en la identificación de individuos con PET-Tau positiva, mediante análisis estadísticos.

D.1.2. Resultados

Aunque las cohortes eran similares en edad, en puntuaciones MMSE y en frecuencia del alelo APOE ϵ 4, se observaron algunas diferencias. ADNI presentó niveles basales más bajos de A β (1–42) y una puntuación funcional (FAQ) inferior, además de una mayor proporción de familiares de primer grado con demencia.

Los pacientes con $pTau > 27$ pg/mL (T+) mostraron mayor riesgo de conversión a Alzheimer o demencia durante el seguimiento. El uso de este umbral permitió diferenciar a los individuos con mayor carga de ovillos neurofibrilares.

Además, las ratios $pTau/A\beta(1-42)$ y $tTau/A\beta(1-42)$ mostraron un rendimiento predictivo superior al de los biomarcadores individuales, presentando elevados cocientes de riesgo[33].

D.1.3. Discusión

Las diferencias en la capacidad predictiva entre ADNI y BioFINDER pueden deberse a los criterios de inclusión y a la distribución de patologías. ADNI aplica criterios más estrictos y selectivos, mientras que BioFINDER incluye casos con un espectro más amplio de demencias.

El umbral de $pTau > 27$ pg/mL constituye un marcador robusto de patología tau. Permite identificar pacientes con alta probabilidad de progresión clínica y facilita la selección de participantes para ensayos clínicos sobre Alzheimer. Este valor es específico del inmunoensayo Elecsys y debe interpretarse junto con A β 42 y tTau para una evaluación completa del riesgo y del diagnóstico.

D.1.4. Conclusiones

El punto de corte de $pTau > 27$ pg/mL, validado por Blennow et al. (2019)[8], constituye un criterio fiable para definir la positividad tau (T+). Su aplicación, en combinación con otros biomarcadores, permite predecir de manera temprana el deterioro cognitivo y la conversión a Alzheimer. Su uso clínico favorecerá un diagnóstico precoz y una clasificación más precisa de los pacientes.

Apéndice E

Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia es un conjunto de técnicas estadísticas utilizadas para estudiar el tiempo transcurrido desde un evento inicial hasta la ocurrencia de un evento de interés. Éste no necesariamente es la muerte, sino cualquier resultado relevante para el estudio, como la progresión de una enfermedad. Esta metodología es especialmente útil en estudios clínicos y epidemiológicos, ya que permite incorporar datos censurados. Éstos pueden deberse a tres motivos:

- Finalización del estudio sin registro del evento.
- Pérdida del paciente durante el seguimiento, por ejemplo, por migración o abandono.
- Fallecimiento por causas diferentes a la enfermedad de interés.

El uso de los datos censurados es fundamental para evitar sesgos en las estimaciones y para obtener resultados válidos. Esto se debe a que se considera que la ausencia del evento durante el seguimiento también aporta información parcial sobre la supervivencia del individuo. [44] [56]

E.1. Curvas de Kaplan-Meier

Entre las técnicas no paramétricas, las curvas de Kaplan-Meier son uno de los métodos más utilizados para estimar la función de supervivencia. Estas curvas representan la probabilidad acumulada de supervivencia a lo largo del tiempo. Se construyen como una serie de escalones descendentes cada vez que se produce un evento. El eje horizontal refleja el tiempo transcurrido desde el inicio del seguimiento. Mientras que el eje vertical muestra la proporción de individuos que aún no han experimentado el evento. Este método considera los datos censurados y permite visualizar de manera clara y sencilla la distribución temporal de eventos clínicos.

La función de supervivencia estimada mediante Kaplan-Meier, llamada $\hat{S}(t)$, se calcula multiplicando las probabilidades de supervivencia en cada intervalo de tiempo.

po donde ocurre un evento. Matemáticamente, se expresa como [65]:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right)$$

Siendo:

- t_i : tiempos en los que ocurren eventos
- d_i : número de eventos en t_i
- n_i : número de individuos en riesgo justo antes de t_i .

Para estimar la varianza de $\hat{S}(t)$ se emplea la fórmula de Greenwood [65]:

$$\hat{V}ar(\hat{S}(t)) = \hat{S}(t)^2 \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}$$

que permite construir intervalos de confianza alrededor de la curva estimada.

Asimismo, las curvas de Kaplan-Meier permiten la comparación entre diferentes grupos o tratamientos mediante pruebas estadísticas, como el test de Log-rank. Éste evalúa si existen diferencias significativas entre la supervivencia de cada grupo.

Estas técnicas son esenciales para evaluar la eficacia de tratamientos, la progresión de enfermedades y factores pronósticos. En enfermedades neurodegenerativas, se aplican para analizar tiempos hasta eventos relevantes, como la progresión a estados avanzados o la muerte. Proporciona una herramienta robusta para estudios clínicos y epidemiológicos.[44] [56]

Apéndice F

Árbol de directorios de la carpeta Demo

F.1. Introducción

En este apéndice se detalla la organización de directorios del proyecto para su consulta directa. Todos los códigos, datos y archivos ejecutables empleados en el desarrollo se incluyen en el archivo comprimido *demo.zip*, entregado junto con la memoria

F.2. Árbol de difrectorios

```
C:.\n|  arbol.txt\n|\n+---Cognition\n|  +---CognitionADNI\n|  |  |  cognition_WU_CSF_WMH_V2.py\n|  |  |\n|  |  +---dataV2\n|  |  |  ADNIMERGE_250321.xlsx\n|  |  |  tlb_CSF.xlsx\n|  |  |  ucd_wmh_data.xlsx\n|  |  |  UPENNBIOMK_ROCHE_ELECSYS_Jun2025.csv\n|  |  |  uwnpsychsum.xlsx\n|  |  |\n|  |  \---WU_aux\n|  |  |  convertTime_AD_V2.py\n|  |  |  convertTime_MCI_V2.py\n|  |  |  convertTime_NC_V2.py\n|  |  |  convertTime_SMC_V2.py\n|  |  |  convertVISCODEV2.py\n|  |  |  deleteDuplicatesVISCODEV2.py\n|  |  |  getADNIMERGEV2.py
```



```

|         |   getADNIMERGEV3.py
|         |   load_data_processing_dpmV2.py
|         |   set_ranges_MCI_sp77_all.py
|         |   set_ranges_preAD_all.py
|         |   split_data_RPDPM.py
|         |
|         +---dataV2
|         |   ADNIMERGE_250321.xlsx
|         |   ucd_wmh_data.xlsx
|         |   UPENNBBIOMK_ROCHE_ELECSYS_Jun2025.csv
|         |   uwnpsychsum.xlsx
|         |
|         \---__pycache__
|         |   clinical_group_first_end.cpython-313.pyc
|         |   convertTime_AD_V2.cpython-313.pyc
|         |   convertTime_MCI_V2.cpython-313.pyc
|         |   convertTime_NC_V2.cpython-313.pyc
|         |   convertTime_SMC_V2.cpython-313.pyc
|         |   convertVISCODEV2.cpython-313.pyc
|         |   data_preparation_RPDPM.cpython-313.pyc
|         |   deleteDuplicatesVISCODEV2.cpython-313.pyc
|         |   estimate_long_term_RPDPM_2.cpython-313.pyc
|         |   getADNIMERGEV3.cpython-313.pyc
|         |   load_data_processing_dpm.cpython-313.pyc
|         |   load_data_processing_dpmV2.cpython-313.pyc
|         |   set_ranges_MCI_sp77_all.cpython-313.pyc
|         |   set_ranges_preAD_all.cpython-313.pyc
|         |   split_data_RPDPM.cpython-313.pyc
|         |
+---ExperimentoMaillard
|   +---Maillard.ADNI
|   |   |   Figura1MaillardV2.py
|   |   |   Tabla1MaillardV2.py
|   |   |
|   |   +---dataV2
|   |   |   ADNIMERGE_250321.xlsx
|   |   |   ucd_wmh_data.xlsx
|   |   |
|   |   +---Maillard_aux
|   |   |   |   convertVISCODEV2.py
|   |   |   |   deleteDuplicatesVISCODEV2.py
|   |   |   |
|   |   |   \---__pycache__
|   |   |   |   convertVISCODEV2.cpython-313.pyc
|   |   |   |   deleteDuplicatesVISCODEV2.cpython-313.pyc
|   |   |   |
|   |   |   \---__pycache__
|   |   |   |   convertVISCODEV2.cpython-313.pyc

```

```

|   |
|   |         deleteDuplicatesVISCODEV2.cpython-313.pyc
|   |
|   | \---Maillard.NACC
|   | |   FIGURA1_Maillard_NACC.py
|   | |   TABLA1_Maillard_NACC.py
|   | |
|   | | \---dataV2
|   | |     investigator_nacc71.csv
|   | |     NACC_ADSP_PHC_FLAIR_2024.csv
|   |
+---get_NACC
|   |   get_NACC_V3.py
|   |   NACCV2.xlsx
|   |
|   | +---dataV2
|   | |     investigator_nacc71.csv
|   | |
|   | | \---__pycache__
|   | |   get_NACC_convertTime.cpython-313.pyc
|   | |   get_NACC_convertTime_V2.cpython-313.pyc
|   |
+---KaplanMeier
|   |   KaplanMeierV2_CSF_WMH.py
|   |   KaplanMeierV2_WMH.py
|   |
|   | +---dataV2
|   | |     ADNIMERGE_250321.xlsx
|   | |     ucd_wmh_data.xlsx
|   | |     UPENNBBIOMK_ROCHE_ELECSYS_Jun2025.csv
|   | |
|   | | \---KM_aux
|   | | |   convertTime_AD_V2.py
|   | | |   convertTime_MCI_V2.py
|   | | |   convertTime_NC_V2.py
|   | | |   convertTime_SMC_V2.py
|   | | |   convertVISCODEV2.py
|   | | |   deleteDuplicatesVISCODEV2.py
|   | | |   getADNIMERGEV2.py
|   | | |   logRankYoV2.py
|   | | |
|   | | | \---__pycache__
|   | | |   convertTime_AD_V2.cpython-313.pyc
|   | | |   convertTime_MCI_V2.cpython-313.pyc
|   | | |   convertTime_NC_V2.cpython-313.pyc
|   | | |   convertTime_SMC_V2.cpython-313.pyc
|   | | |   convertVISCODEV2.cpython-313.pyc
|   | | |   deleteDuplicatesVISCODEV2.cpython-313.pyc
|   | | |   getADNIMERGEV2.cpython-313.pyc

```



```
| | \---_pycache_
| |   convertTime_AD_V2.cpython-313.pyc
| |   convertTime_MCI_V2.cpython-313.pyc
| |   convertTime_NC_V2.cpython-313.pyc
| |   convertTime_SMC_V2.cpython-313.pyc
| |   convertVISCODEV2.cpython-313.pyc
| |   deleteDuplicatesVISCODEV2.cpython-313.pyc
| |   getADNIMERGEV2.cpython-313.pyc
| |
| | \---TiemposConversionCensuraNACC
| |   |   TiemposConvCenNACC.py
| |   |
| |   \---dataV2
| |     ADNIMERGE_250321.xlsx
| |     investigator_nacc71.csv
| |     NACCV2.xlsx
| |     NACC_ADSP_PHC_Biomarker_2024.csv
| |     NACC_ADSP_PHC_Cognition_2024.csv
| |     uwnpsychsum.xlsx
| |
| | \---Turnitin
| |   Informe Turnitin.pdf
```

Apéndice G

Informe de originalidad. Turnitin

Para garantizar la originalidad de este trabajo, se ha utilizado la herramienta Turnitin. Este software permite detectar posibles casos de plagio al comparar el contenido con una extensa base de datos que incluye artículos científicos, trabajos académicos previos y fuentes disponibles en la web. Gracias a este análisis, se puede comprobar que el documento cumple con los estándares de honestidad e integridad académica.

El informe de originalidad completo se encuentra en la carpeta Demo/Turnitin.

10% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- ▶ Texto citado

Fuentes principales




- 9%  Fuentes de Internet
- 5%  Publicaciones
- 4%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Figura G.1: Resumen del informe de similitud de Turnitin

Bibliografía

- [1] Adni methods uwnpsychsum 20231018. Documento en línea, 2023. [Último acceso: 06 noviembre 2025].
- [2] Anaconda distribution. <https://www.anaconda.com/products/distribution>, 2024. Último acceso: 24 enero 2026.
- [3] Jessica Alber, Suvarna Alladi, Hee-Joon Bae, David A Barton, Laurel A Beckett, Joanne M Bell, Sara E Berman, Geert Jan Biessels, Sandra E Black, Isabelle Bos, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (vcid): knowledge gaps and opportunities. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 5:107–117, 2019.
- [4] Mohamad Alshikho, Derek B. Archer, Logan C. Dumitrescu, Michael L. Cuccaro, Timothy J. Hohman, and Adam Brickman. Adsp phenotype harmonization consortium: Nacc fluid attenuated inversion recovery (flair) imaging. <https://adsp.niagads.org/>, dec 2024. December 2024 Release (ng00067.v15).
- [5] Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Major domain-specific tables and variables, 2021. ADNI Quick Start Guide.
- [6] Josephine Barnes, Owen T Carmichael, Kelvin K Leung, Christopher Schwarz, Gerard R Ridgway, Jonathan W Bartlett, Ian B Malone, Jonathan M Schott, Martin N Rossor, Geert Jan Biessels, et al. Vascular and alzheimer's disease markers independently predict brain atrophy rate in alzheimer's disease neuroimaging initiative controls. *Neurobiology of aging*, 34(8):1996–2002, 2013.
- [7] Tobias Bittner, Henrik Zetterberg, Charlotte E Teunissen, Richard E Ostlund Jr, Michael Militello, Ulf Andreasson, Isabelle Hubeek, David Gibson, David C Chu, Udo Eichenlaub, et al. Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of β -amyloid (1–42) in human cerebrospinal fluid. *Alzheimer's & dementia*, 12(5):517–526, 2016.
- [8] Kaj Blennow, Leslie M Shaw, Erik Stomrud, Niklas Mattsson, Jon B Toledo, Katharina Buck, Simone Wahl, Udo Eichenlaub, Valeria Lifke, Maryline Simon, et al. Predicting clinical decline and conversion to alzheimer's disease or dementia using novel elecsys $\alpha\beta$ (1–42), ptau and ttau csf immunoassays. *Scientific reports*, 9(1):19024, 2019.
- [9] Stéphanie Bombois, Stéphanie Debette, Amélie Bruandet, Xavier Delbeuck, Christine Delmaire, Didier Leys, and Florence Pasquier. Vascular subcortical

- hyperintensities predict conversion to vascular and mixed dementia in mci patients. *Stroke*, 39(7):2046–2051, 2008.
- [10] Nicholas I Bradfield. Mild cognitive impairment: diagnosis and subtypes. *Clinical EEG and neuroscience*, 54(1):4–11, 2023.
- [11] Paul Carrillo-Mora. Sistemas de memoria: reseña histórica, clasificación y conceptos actuales. segunda parte: Sistemas de memoria de largo plazo: Memoria episódica, sistemas de memoria no declarativa y memoria de trabajo. *Salud mental*, 33(2):197–205, 2010.
- [12] Seo-Eun Choi, Shubhabrata Mukherjee, Laura E Gibbons, R Elizabeth Sanders, Richard N Jones, Douglas Tommet, Jesse Mez, Emily H Trittschuh, Andrew Saykin, Melissa Lamar, et al. Development and validation of language and visuospatial composite scores in adni. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 6(1):e12072, 2020.
- [13] Min Young Chun, Hyemin Jang, Soo-Jong Kim, Yu Hyun Park, Jihwan Yun, Samuel N Lockhart, Michael Weiner, Charles De Carli, Seung Hwan Moon, Jae Yong Choi, et al. Emerging role of vascular burden in at (n) classification in individuals with alzheimer's and concomitant cerebrovascular burdens. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 95(1):44–51, 2024.
- [14] Paul K Crane, Adam Carle, Laura E Gibbons, Philip Insel, R Scott Mackin, Alden Gross, Richard N Jones, Shubhabrata Mukherjee, S McKay Curtis, Danielle Harvey, et al. Development and assessment of a composite score for memory in the alzheimer's disease neuroimaging initiative (adni). *Brain imaging and behavior*, 6(4):502–516, 2012.
- [15] DATAtab. Que es el valor p - simplemente explicado, 2024. Disponible en: <https://numiqo.es/tutorial/p-value> (consulta 16 de septiembre de 2025).
- [16] DATAtab. Prueba de chi-cuadrado - explicacion sencilla, 2025. Disponible en: <https://numiqo.es/tutorial/chi-square-test> (consulta 16 de septiembre de 2025).
- [17] Michael C Donohue, Hélène Jacqmin-Gadda, Mélanie Le Goff, Ronald G Thomas, Rema Raman, Anthony C Gamst, Laurel A Beckett, Clifford R Jack Jr, Michael W Weiner, Jean-François Dartigues, et al. Estimating long-term multivariate progression from short-term data. *Alzheimer's & Dementia*, 10:S400–S410, 2014.
- [18] Michael C Donohue, Reisa A Sperling, David P Salmon, Dorene M Rentz, Rema Raman, Ronald G Thomas, Michael Weiner, Paul S Aisen, et al. The preclinical alzheimer cognitive composite: measuring amyloid-related decline. *JAMA neurology*, 71(8):961–970, 2014.
- [19] Economía de la Salud. El coste anual de cada enfermo de alzheimer en españa se sitúa en 24.000 euros, de los cuales las familias asumen el 87 %, 2024. Accedido el 27 de enero de 2026. Coste anual: 24.000€/paciente; familias asumen 87 %.

- [20] Ali Ezzati, Cuiling Wang, Richard B Lipton, Dorothea Altschul, Mindy J Katz, Dennis W Dickson, and Carol A Derby. Association between vascular pathology and rate of cognitive decline independent of alzheimer's disease pathology. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(8):1836–1841, 2017.
- [21] Jennifer K Ferris, Bethany P Lo, Giuseppe Barisano, Amy Brodtmann, Cathrin M Buetefisch, Adriana B Conforto, Miranda H Donnelly, Natalia Egorova-Brumley, Kathryn S Hayward, Mohamed Salah Khlif, et al. White matter hyperintensities modify relationships between corticospinal tract damage and motor outcomes after stroke. *medRxiv*, 2023.
- [22] David S Geldmacher. Visuospatial dysfunction in the neurodegenerative diseases. *Frontiers in Bioscience*, 8(5):1143, 2003.
- [23] Mostafa Mehdipour Ghazi, Mads Nielsen, Akshay Pai, Marc Modat, M Jorge Cardoso, Sébastien Ourselin, and Lauge Sørensen. Robust parametric modeling of alzheimer's disease progression. *NeuroImage*, 225:117460, 2021.
- [24] Laura E Gibbons, Adam C Carle, R Scott Mackin, Danielle Harvey, Shubhabrata Mukherjee, Philip Insel, S McKay Curtis, Dan Mungas, Paul K Crane, and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A composite score for executive functioning, validated in alzheimer's disease neuroimaging initiative (adni) participants with baseline mild cognitive impairment. *Brain imaging and behavior*, 6(4):517–527, 2012.
- [25] Philip B Gorelick, Angelo Scuteri, Sandra E Black, Charles DeCarli, Steven M Greenberg, Costantino Iadecola, Lenore J Launer, Stephane Laurent, Oscar L Lopez, David Nyenhuis, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *stroke*, 42(9):2672–2713, 2011.
- [26] GRADIOR. El lenguaje: Una capacidad cognitiva clave para nuestra vida diaria. <https://www.gradior.es/que-es-el-lenguaje/>, 2023. Consultado el 27 de octubre de 2025.
- [27] Olivia L Hampton, Shubhabrata Mukherjee, Michael J Properzi, Aaron P Schultz, Paul K Crane, Laura E Gibbons, Timothy J Hohman, Paul Maruff, Yen Ying Lim, Rebecca E Amariglio, et al. Harmonizing the preclinical alzheimer cognitive composite for multicohort studies. *Neuropsychology*, 37(4):436, 2023.
- [28] Oskar Hansson, John Seibyl, Erik Stomrud, Henrik Zetterberg, John Q Trojanowski, Tobias Bittner, Valeria Lifke, Veronika Corradini, Udo Eichenlaub, Richard Batrla, et al. Csf biomarkers of alzheimer's disease concord with amyloid- β pet and predict clinical progression: a study of fully automated immunoassays in biofinder and adni cohorts. *Alzheimer's & dementia*, 14(11):1470–1481, 2018.
- [29] Clifford R Jack Jr, J Scott Andrews, Thomas G Beach, Teresa Buracchio, Billy Dunn, Ana Graf, Oskar Hansson, Carole Ho, William Jagust, Eric McDade, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of alzheimer's disease: Alzheimer's association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 20(8):5143–5169, 2024.

- [30] Clifford R Jack Jr, Josephine Barnes, Matt A Bernstein, Bret J Borowski, James Brewer, Shona Clegg, Anders M Dale, Owen Carmichael, Christopher Ching, Charles DeCarli, et al. Magnetic resonance imaging in alzheimer's disease neuroimaging initiative 2. *Alzheimer's & Dementia*, 11(7):740–756, 2015.
- [31] Clifford R Jack Jr, David A Bennett, Kaj Blennow, Maria C Carrillo, Billy Dunn, Samantha Budd Haeberlein, David M Holtzman, William Jagust, Frank Jessen, Jason Karlawish, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4):535–562, 2018.
- [32] Clifford R Jack Jr, Matt A Bernstein, Nick C Fox, Paul Thompson, Gene Alexander, Danielle Harvey, Bret Borowski, Paula J Britson, Jennifer L. Whitwell, Chadwick Ward, et al. The alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 27(4):685–691, 2008.
- [33] Shorena Janelidze, Josef Pannee, Alvydas Mikulskis, Ping Chiao, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, and Oskar Hansson. Concordance between different amyloid immunoassays and visual amyloid positron emission tomographic assessment. *JAMA Neurology*, 74(12):1492–1501, 2017.
- [34] Willemijn J Jansen, Rik Ossenkoppele, Dirk L Knol, Betty M Tijms, Philip Scheltens, Frans RJ Verhey, Pieter Jelle Visser, Pauline Aalten, Dag Aarsland, Daniel Alcolea, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama*, 313(19):1924–1938, 2015.
- [35] Masataka Kikuchi, Kaori Kobayashi, Sakiko Itoh, Kensaku Kasuga, Akinori Miyashita, Takeshi Ikeuchi, Eiji Yumoto, Yuki Kosaka, Yasuto Fushimi, Toshihiro Takeda, et al. Identification of mild cognitive impairment subtypes predicting conversion to alzheimer's disease using multimodal data. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20:5296–5308, 2022.
- [36] Thomas D Koepsell and Sarah E Monsell. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology*, 79(15):1591–1598, 2012.
- [37] Igor Koval, Alexandre Bône, Maxime Louis, Thomas Lartigue, Simona Bottani, Arnaud Marcoux, Jorge Samper-Gonzalez, Ninon Burgos, Benjamin Charlier, Anne Bertrand, et al. AD course map charts alzheimer's disease progression. *Scientific Reports*, 11(1):8020, 2021.
- [38] Walter A. Kukull et al. NACC uniform dataset researchers data dictionary, 2015. National Alzheimer's Coordinating Center.
- [39] Edith Labos, M Elena Guajardo, M Elvira Soderlund, Vanina Pagotto, Ximena Sagues, Daniel Seinhart, and Marcelo Schapira. Vascular damage and cognitive-functional performance in a population with mild cognitive impairment. *Revista de Neurología*, 74(7):209–218, 2022.
- [40] Yen Ying Lim, Kathryn A Ellis, Robert H Pietrzak, David Ames, David Darby, Karra Harrington, Ralph N Martins, Colin L Masters, Christopher Rowe, Greg

- Savage, et al. Stronger effect of amyloid load than apoe genotype on cognitive decline in healthy older adults. *Neurology*, 79(16):1645–1652, 2012.
- [41] Irene Litvan, Jennifer G Goldman, Alexander I Tröster, Ben A Schmand, Daniel Weintraub, Ronald C Petersen, Brit Mollenhauer, Charles H Adler, Karen Marder, Caroline H Williams-Gray, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in parkinson’s disease: Movement disorder society task force guidelines. *Movement disorders*, 27(3):349–356, 2012.
- [42] Pauline Maillard, Evan Fletcher, Owen Carmichael, Christopher Schwarz, Stephan Seiler, Charles DeCarli, and Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrovascular markers of wmh and infarcts in adni: A historical perspective and future directions. *Alzheimer’s & Dementia*, 20(12):8953–8968, 2024.
- [43] Ian G McKeith, Tanis J Ferman, Alan J Thomas, Frédéric Blanc, Bradley F Boeve, Hiroshige Fujishiro, Kejal Kantarci, Cristina Muscio, John T O’Brien, Ronald B Postuma, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with lewy bodies. *Neurology*, 94(17):743–755, 2020.
- [44] M Molina Arias and Ochoa Sangrador. Estudios de supervivencia. método de kaplan-meier. *Estudios*, 18(2), 2022.
- [45] Susanne G Mueller, Michael W Weiner, Leon J Thal, Ronald C Petersen, Clifford Jack, William Jagust, John Q Trojanowski, Arthur W Toga, and Laurel Beckett. The alzheimer’s disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging Clinics*, 15(4):869–877, 2005.
- [46] Susanne G Mueller, Michael W Weiner, Leon J Thal, Ronald C Petersen, Clifford R Jack, William Jagust, John Q Trojanowski, Arthur W Toga, and Laurel Beckett. Ways toward an early diagnosis in alzheimer’s disease: the alzheimer’s disease neuroimaging initiative (adni). *Alzheimer’s & Dementia*, 1(1):55–66, 2005.
- [47] Shubhabrata Mukherjee, Seo-Eun Choi, Michael L Lee, Phoebe Scollard, Emily H Trittschuh, Jesse Mez, Andrew J Saykin, Laura E Gibbons, R Elizabeth Sanders, Andrew F Zaman, et al. Cognitive domain harmonization and cocalibration in studies of older adults. *Neuropsychology*, 37(4):409, 2023.
- [48] Numiqo. Prueba de wilcoxon: explicacion y tutorial, 2025. Disponible en: <https://numiqo.es/tutorial/wilcoxon-test> (consulta 16 de septiembre de 2025).
- [49] John T O’Brien. Vascular cognitive impairment. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(9):724–733, 2006.
- [50] Sebastian Palmqvist, Pontus Tideman, Nicholas Cullen, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, Jeffery L Dage, Erik Stomrud, Shorena Janelidze, Niklas Mattsson-Carlsson, et al. Prediction of future alzheimer’s disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nature medicine*, 27(6):1034–1042, 2021.

- [51] Lovingly Quitania Park, Alden L Gross, Donald G McLaren, Judy Pa, Julene K Johnson, Meghan Mitchell, Jennifer J Manly, and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Confirmatory factor analysis of the adni neuropsychological battery. *Brain imaging and behavior*, 6(4):528–539, 2012.
- [52] Edsaul Perez. Introduccion a las pruebas no parametricas, 2025. Disponible en: https://bookdown.org/edsaul_perez/no_parametricas/No%20parametricas.html (consultado el 16 de septiembre de 2025).
- [53] Edsaul Perez. Leccion 5 contrastes de hipotesis | aprender: Parte ii, 2025. Disponible en: <https://aprender-uib.github.io/Aprender2/chap-contrast.html> (consulta 16 de septiembre de 2025).
- [54] Carlos Platero and Jorge Bengoa. Benchmarking parametric models of disease progression for early detection of cognitive decline. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, page 109162, 2025.
- [55] QuestionPro. Anova: Que es y como hacer un analisis de la varianza, 2025. Disponible en: <https://www.questionpro.com/blog/es/anova/> (consulta 16 de septiembre de 2025).
- [56] Xavier Rossello and Maribel González-Del-Hoyo. Análisis de supervivencia en investigación cardiovascular (i): lo esencial. *Revista Española de Cardiología*, 75(1):67–76, 2022.
- [57] Leslie M Shaw, Hugo Vanderstichele, Malgorzata Knapik-Czajka, Christopher M Clark, Paul S Aisen, Ronald C Petersen, Kaj Blennow, Holly Soares, Adam Simon, Piotr Lewczuk, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of neurology*, 65(4):403–413, 2009.
- [58] Ezgi Soncu Büyükişcan. Neuropsychology of alzheimer's disease: From preclinical phase to dementia. *Applied Neuropsychology: Adult*, pages 1–9, 2025.
- [59] Reisa A Sperling, Paul S Aisen, Laurel A Beckett, David A Bennett, Suzanne Craft, Anne M Fagan, Takeshi Iwatsubo, Clifford R Jack Jr, Jeffrey Kaye, Thomas J Montine, et al. Toward defining the preclinical stages of alzheimer's disease: Recommendations from the national institute on aging-alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3):280–292, 2011.
- [60] Spyder Developers. Spyder: The scientific python development environment. <https://www.spyder-ide.org/>, 2026. Accedido: 24 Enero 2026.
- [61] Salka S Staekenborg, Esther LGE Koedam, Wouter JP Henneman, Pauline Stokman, Frederik Barkhof, Philip Scheltens, and Wiesje M van der Flier. Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke*, 40(4):1269–1274, 2009.
- [62] Amir Abbas Tahami Monfared, Artak Khachatryan, Noemi Hummel, Agnieszka Kopiec, Marta Martinez, Raymond Zhang, and Quanwu Zhang. Assessing

- quality of life, economic burden, and independence across the alzheimer's disease continuum using patient-caregiver dyad surveys. *Journal of Alzheimer's Disease*, 99(1):191–206, 2024.
- [63] The MathWorks, Inc. Matlab and statistics toolbox release 2026a. <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>, 2026. Accedido: 24 Enero 2026.
- [64] Jigyasha Timsina, Victoria Fernandez Hernandez, John Budde, Pat Kohlfeld, Joanna Norton, Jen Gentsch, Kuheli Sen, Ellen Liu, Alaina Durant, Derek B. Archer, Logan C. Dumitrescu, Michael L. Cuccaro, Timothy J. Hohman, and Carlos Cruchaga. Adsp phenotype harmonization consortium: Nacc fluid biomarker levels. <https://adsp.niagads.org/>, dec 2024. December 2024 Release (ng00067.v15).
- [65] Freddy Tineo, Y Agüero, and E Cambillo Moyano. Estimación de kaplan meier bootstrap de la curva de supervivencia. *Monografía. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, FCM*, 2005.
- [66] Javier Tirapu-Ustarroz, JM Muñoz-Céspedes, and C Pelegrín-Valero. Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de neurología*, 41(8):475–484, 2005.
- [67] Guido Van Rossum, Fred L Drake, et al. *Python reference manual*, volume 111. Centrum voor Wiskunde en Informatica Amsterdam, 1995.
- [68] Dallas P Veitch, Michael W Weiner, Melanie Miller, Paul S Aisen, Miriam A Ashford, Laurel A Beckett, Robert C Green, Danielle Harvey, Clifford R Jack Jr, William Jagust, et al. The alzheimer's disease neuroimaging initiative in the era of alzheimer's disease treatment: a review of adni studies from 2021 to 2022. *Alzheimer's & Dementia*, 20(1):652–694, 2024.
- [69] Antonio Verdejo-García and Antoine Bechara. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema*, pages 227–235, 2010.
- [70] Anders Wallin, Elisabeth Kapaki, Marina Boban, Sebastian Engelborghs, Dirk Matthias Hermann, Branko Huisa, Michael Jonsson, MG Kramberger, Laura Lossi, B Malojcic, et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease—a consensus report. *BMC neurology*, 17(1):102, 2017.
- [71] Michael W Weiner, Dallas P Veitch, Paul S Aisen, Laurel A Beckett, Nigel J Cairns, Robert C Green, Danielle Harvey, Clifford R Jack, William Jagust, Enchi Liu, et al. The alzheimer's disease neuroimaging initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5):e111–e194, 2013.
- [72] Berndt Winblad, Katie Palmer, Miia Kivipelto, Vesna Jelic, Laura Fratiglioni, L-O Wahlund, Agneta Nordberg, Lars Bäckman, Michael Albert, Ove Almkvist, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the international working group on mild cognitive impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3):240–246, 2004.
- [73] World Health Organization. Global dementia observatory (gdo), 2021. Accessed: 2026-01-27. 55.2 million people living with dementia worldwide; global societal cost US\$ 1.3 trillion (2019).