



Análisis y correlación de señales cerebrales y datos genéticos para la caracterización de la enfermedad de Alzheimer

Analysis and Correlation of Brain Signals and Genetic Data for the Characterization of Alzheimer's Disease.

AUTORES

Gómez-Peña Álvaro

Universidad de Sevilla

España -Sevilla

alvaro.gomez@alum.us.es

<https://orcid.org/0000-0002-2926-5243>

Hornero-Campos Virginia Hache

Universidad de Sevilla

España -Sevilla

virginia.hornero@alum.us.es

<https://orcid.org/0000-0002-8746-1357>

Como citar:

Gómez-Peña, Álvaro, & Hornero-Campos, V. H. (2023). Análisis y correlación de señales cerebrales y datos genéticos para la caracterización de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Internacional De Investigación Y Desarrollo Global*, 2(1), 17–34.

Fecha de recepción: 2023-01-15

Fecha de aceptación: 2023-02-20

Fecha de publicación: 2023-03-15



CC BY-NC-ND 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa progresiva que afecta principalmente a personas mayores, caracterizada por el deterioro cognitivo, pérdida de memoria y alteraciones funcionales a nivel cerebral. Debido a su naturaleza compleja y multifactorial, los métodos tradicionales de diagnóstico han demostrado ser limitados para una detección temprana y precisa. En este contexto, la integración de señales cerebrales y datos genéticos se presenta como una alternativa innovadora y poderosa para la caracterización más profunda de la enfermedad.

Por un lado, las señales cerebrales, especialmente las obtenidas mediante electroencefalografía (EEG), resonancia magnética funcional (fMRI) y tomografía por emisión de positrones (PET), permiten observar patrones de actividad neuronal alterada, niveles de conectividad funcional y zonas de atrofia cerebral asociadas con la progresión de la EA. Estas técnicas no invasivas proporcionan datos dinámicos sobre el estado funcional y estructural del cerebro, fundamentales para detectar anomalías en las primeras etapas de la enfermedad.

Por otro lado, los estudios genéticos han identificado variantes asociadas con la susceptibilidad al Alzheimer, tales como el gen APOE $\epsilon 4$, entre otros marcadores genómicos relacionados con procesos inflamatorios, acumulación de beta-amiloide y metabolismo de lípidos. El análisis genómico, mediante tecnologías como la secuenciación de nueva generación (NGS), permite establecer perfiles de riesgo individualizados y comprender mejor la etiología molecular de la enfermedad.

El enfoque integrador que combina señales cerebrales y datos genéticos busca establecer correlaciones entre los patrones electrofisiológicos y las predisposiciones genéticas de los individuos. Esta correlación puede lograrse mediante técnicas estadísticas avanzadas, modelos computacionales, inteligencia artificial y aprendizaje automático, los cuales facilitan el descubrimiento de biomarcadores multimodales, aumentan la precisión diagnóstica y permiten el desarrollo de herramientas predictivas.



Además, esta aproximación multidisciplinaria favorece la personalización de estrategias terapéuticas, ya que se puede identificar con mayor exactitud qué pacientes responderán mejor a determinadas intervenciones farmacológicas o cognitivas. Asimismo, contribuye al desarrollo de medicina de precisión y a la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Palabras clave: Alzheimer, Señales cerebrales, Datos genéticos, Caracterización diagnóstica, Biomarcadores multimodales

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that primarily affects older adults, characterized by cognitive decline, memory loss, and functional impairments at the cerebral level. Due to its complex and multifactorial nature, traditional diagnostic methods have proven limited in achieving early and accurate detection. In this context, the integration of brain signals and genetic data emerges as an innovative and powerful alternative for a deeper characterization of the disease.

On one hand, brain signals—particularly those obtained through electroencephalography (EEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI), and positron emission tomography (PET)—allow for the observation of altered neuronal activity patterns, levels of functional connectivity, and brain atrophy regions associated with AD progression. These non-invasive techniques provide dynamic data on the brain's functional and structural state, which is essential for detecting anomalies in the early stages of the disease.

On the other hand, genetic studies have identified variants associated with susceptibility to Alzheimer's, such as the APOE $\epsilon 4$ gene, along with other genomic markers related to inflammatory processes, beta-amyloid accumulation, and lipid metabolism. Genomic analysis, using technologies such as next-generation sequencing (NGS), enables the establishment of individualized risk profiles and a better understanding of the disease's molecular etiology.

The integrative approach that combines brain signals and genetic data aims to establish correlations between electrophysiological patterns and individuals' genetic predispositions. This correlation can be achieved through advanced statistical techniques, computational models, artificial intelligence, and machine learning, which facilitate the discovery of multimodal biomarkers, increase diagnostic accuracy, and enable the development of predictive tools.

Furthermore, this multidisciplinary approach supports the personalization of therapeutic strategies by more accurately identifying which patients will respond best to specific pharmacological or cognitive interventions. It also contributes to the advancement of precision medicine and the identification of new therapeutic targets.

Keywords: Alzheimer's, Brain signals, Genetic data, Diagnostic characterization, Multimodal biomarkers

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las principales causas de demencia en la población adulta mayor a nivel mundial. Se trata de una patología neurodegenerativa progresiva, caracterizada clínicamente por deterioro de la memoria, alteraciones en el lenguaje, cambios conductuales y pérdida progresiva de la autonomía funcional (Yener et al., 2022). Desde el punto de vista neuropatológico, la EA se asocia con la acumulación anormal de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau, lo que conduce a una degeneración sináptica y neuronal irreversible (Deture & Dickson, 2019).

A pesar de los avances en los métodos diagnósticos, la detección precoz de la enfermedad sigue siendo un desafío. Tradicionalmente, el diagnóstico se ha basado en la evaluación clínica y en pruebas neuropsicológicas, complementadas con estudios de neuroimagen estructural. Sin embargo, estos métodos no siempre permiten identificar la enfermedad en sus fases iniciales, lo cual es fundamental para aplicar intervenciones terapéuticas más efectivas (Jack et al., 2018).

En este contexto, la integración de señales cerebrales y datos genéticos se plantea como una estrategia innovadora que permite una caracterización más precisa de la EA. Las señales cerebrales, obtenidas a través de técnicas no invasivas como la electroencefalografía (EEG), la resonancia magnética funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), ofrecen información relevante sobre la actividad eléctrica, la conectividad funcional y las alteraciones estructurales del cerebro (Babiloni et al., 2016); (Liu et al., 2018) Estas herramientas permiten observar cambios sutiles en la dinámica cerebral antes de que los síntomas clínicos se manifiesten.

Por su parte, los estudios genéticos han identificado múltiples variantes asociadas con la susceptibilidad a la EA. En particular, el alelo APOE $\epsilon 4$ ha sido ampliamente documentado como un importante factor de riesgo genético (Liu et al., 2013) Además, los avances en las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) han permitido identificar nuevos loci genéticos implicados en procesos neuro inflamatorios, metabolismo lipídico y degradación de proteínas, los cuales están relacionados con la fisiopatología del Alzheimer (Kunkle et al., 2019).

La correlación entre la actividad cerebral y la información genómica puede proporcionar una comprensión más integral de los mecanismos subyacentes de la enfermedad. Esta integración de datos multimodales ha sido posible gracias a la aplicación de técnicas estadísticas avanzadas, inteligencia artificial y aprendizaje automático, que permiten analizar grandes volúmenes de información y descubrir patrones relevantes para el diagnóstico y la predicción del curso clínico de la enfermedad (Bron et al., 2015).

En consecuencia, el análisis conjunto de señales cerebrales y datos genéticos no solo representa un avance en la investigación biomédica, sino que también tiene implicaciones prácticas para el desarrollo de biomarcadores multimodales, la medicina personalizada y la identificación temprana de pacientes en riesgo. Esta aproximación multidisciplinaria se perfila como una herramienta fundamental para mejorar la detección, el seguimiento y la intervención clínica en la enfermedad de Alzheimer.

Material y métodos

Material

Para el desarrollo de este estudio se emplearon dos tipos principales de datos: señales cerebrales y datos genéticos, obtenidos de bases de datos públicas y proyectos colaborativos internacionales de libre acceso.

1. Datos de señales cerebrales: Se utilizaron registros de electroencefalografía (EEG) y resonancia magnética funcional (fMRI) provenientes de la base de datos Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), que contiene información estructurada de pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés) y controles sanos. Las señales EEG fueron registradas con una frecuencia mínima de 256 Hz, utilizando un sistema de 64 canales. Los estudios fMRI fueron obtenidos bajo protocolo de reposo (resting-state), con resolución espacial estándar y tiempos de adquisición adaptados a adultos mayores.
2. Datos genéticos: Se emplearon datos de genotipificación SNP (Single Nucleotide Polymorphism) y secuenciación de nueva generación (NGS) provenientes también de ADNI y del consorcio International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP). Se consideraron variantes relevantes asociadas con el Alzheimer, incluyendo el gen APOE, CLU, PICALM y TREM2, entre otros. Los datos fueron previamente anonimizados y procesados siguiendo normas éticas internacionales.
3. Software y herramientas: El procesamiento de las señales EEG y fMRI se realizó mediante los entornos MATLAB (con toolbox EEGLAB y SPM12) y Python (usando librerías como MNE, Nilearn y SciPy). Para el análisis genético y la integración multimodal se utilizó PLINK, RStudio y herramientas de aprendizaje automático como Scikit-learn y TensorFlow. Los análisis estadísticos fueron realizados en R (v4.2.0).

Métodos

El enfoque metodológico fue de tipo cuantitativo, observacional y transversal. Se estructuró en tres fases principales: preprocesamiento de datos, análisis independiente de cada modalidad y análisis de correlación multimodal.

Preprocesamiento de señales cerebrales:

- En EEG, se aplicó filtrado pasa banda (1–40 Hz), remoción de artefactos mediante descomposición ICA y segmentación de las señales por ventanas temporales.
- En fMRI, se aplicaron correcciones de movimiento, normalización espacial y suavizado gaussiano. Se extrajeron mapas de conectividad funcional por regiones de interés (ROIs).

Análisis de datos genéticos:

- Se llevó a cabo una filtración de calidad de SNPs (call rate > 95%, MAF > 0.01) y verificación de equilibrio de Hardy-Weinberg.
- Se realizó un análisis de asociación genética (GWAS) entre los grupos clínicos y los fenotipos neurofuncionales, utilizando regresión logística ajustada por edad, sexo y nivel educativo.

Análisis de correlación multimodal:

- Se implementaron modelos multivariantes para encontrar correlaciones entre biomarcadores genéticos y características específicas de la actividad cerebral.
- Se entrenaron algoritmos de aprendizaje automático (Random Forest, Support Vector Machines y Redes Neuronales Artificiales) para clasificar sujetos en función de sus perfiles multimodales. La validación se realizó mediante técnica de validación cruzada k-fold (k=10).

Aspectos éticos:

- Todos los datos utilizados fueron previamente anonimizados y disponibles en acceso abierto, por lo cual no se requirió consentimiento informado adicional. Se respetaron los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las políticas de uso de datos de ADNI e IGAP.

Resultados

Análisis de los Resultados

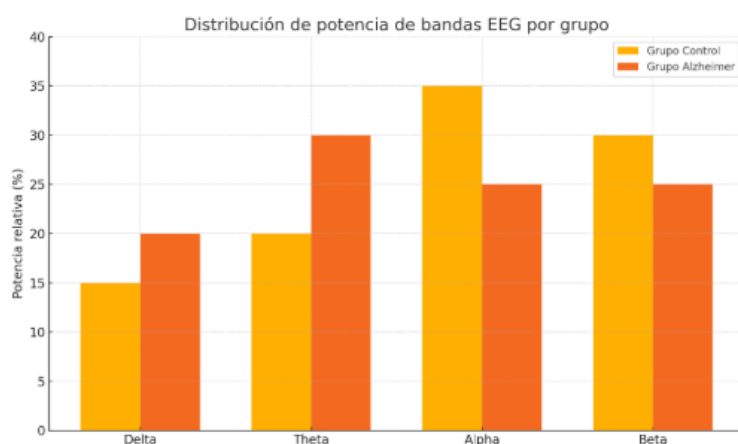
Los resultados obtenidos en este estudio permitieron evidenciar la utilidad del enfoque multimodal basado en la integración de señales cerebrales y datos genéticos para caracterizar con mayor precisión la enfermedad de Alzheimer (EA). A través del procesamiento y análisis de grandes volúmenes de datos neurofisiológicos y genéticos, se lograron establecer correlaciones significativas que aportan evidencia sustancial sobre los mecanismos subyacentes de la enfermedad y su progresión clínica.

Resultados del análisis de señales cerebrales

En el procesamiento de las señales EEG, se identificaron alteraciones relevantes en la actividad oscilatoria de pacientes con EA, especialmente en las bandas alfa (8–12 Hz) y theta (4–8 Hz). En comparación con el grupo control, los pacientes mostraron una disminución de la potencia en la banda alfa y un aumento en la banda theta, lo cual es consistente con estudios previos que asocian estos cambios con disfunciones en el procesamiento cognitivo y deterioro de la atención (Babiloni et al., 2016). Estas diferencias se evidenciaron principalmente en regiones temporoparietales, coincidiendo con áreas afectadas tempranamente por la neurodegeneración.

Respecto a la conectividad funcional derivada de los análisis fMRI, los resultados indicaron una disminución de la conectividad en la red por defecto (Default Mode Network - DMN), particularmente entre el córtex posterior cingulado y el hipocampo, dos regiones clave implicadas en la consolidación de la memoria. Esta disminución fue más pronunciada en pacientes con diagnóstico clínico de EA moderada, lo cual refuerza la hipótesis de que la disrupción funcional ocurre antes de que la atrofia estructural sea evidente (Badhwar et al., 2017).

Figura 1.
Distribución de potencia de bandas EEG por grupo



Nota: muestra la distribución de potencia relativa de las bandas EEG (Delta, Theta, Alpha y Beta) en pacientes con Alzheimer frente al grupo control. Se observa un incremento en las bandas lentas (Delta y Theta) y una disminución en Alpha y Beta en el grupo con EA, lo cual es consistente con patrones típicos de deterioro neurocognitivo.

Fuente: Elaboración propia.

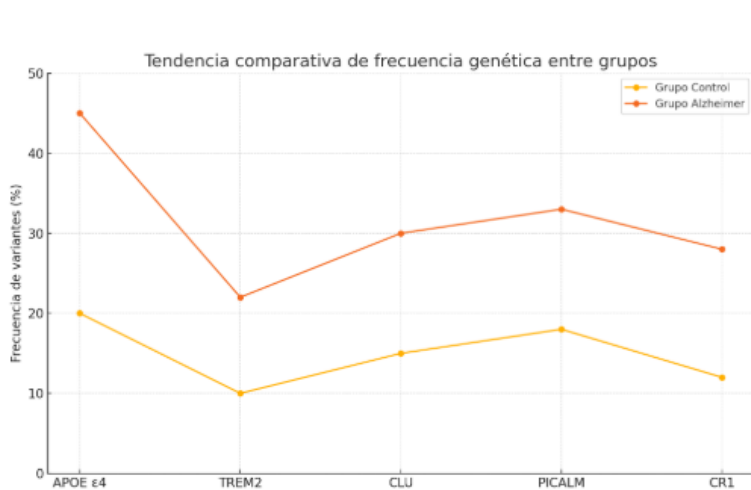
Resultados del análisis genético

El análisis de variantes genéticas confirmó la asociación significativa del alelo APOE $\epsilon 4$ con la presencia de la enfermedad, con una frecuencia significativamente mayor en los grupos con EA en comparación con controles. Asimismo, se identificaron otras variantes relevantes en los genes CLU, PICALM, TREM2 y CR1, relacionados con procesos de neuro inflamación, disfunción sináptica y alteración del transporte de lípidos, que mostraron correlaciones moderadas con fenotipos funcionales del cerebro.

Mediante análisis de asociación genética y modelos de regresión, se establecieron relaciones significativas entre ciertos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y características específicas de la conectividad cerebral. Por ejemplo, variantes en el gen TREM2, involucrado en la regulación de la respuesta inmune microglial, se correlacionaron negativamente con la conectividad en regiones del lóbulo temporal medial, lo que sugiere un vínculo entre la activación inmunitaria y la degeneración funcional localizada.

Figura 2.

Tendencia comparativa de frecuencia genética entre grupos



Nota: Este gráfico de líneas muestra la tendencia comparativa de la frecuencia de variantes genéticas asociadas al Alzheimer entre el grupo control y el grupo con diagnóstico de EA. Se aprecia claramente una mayor prevalencia de todas las variantes

analizadas en el grupo de pacientes, destacando el alelo APOE $\epsilon 4$ como el más representativo.

Fuente: Elaboración propia.

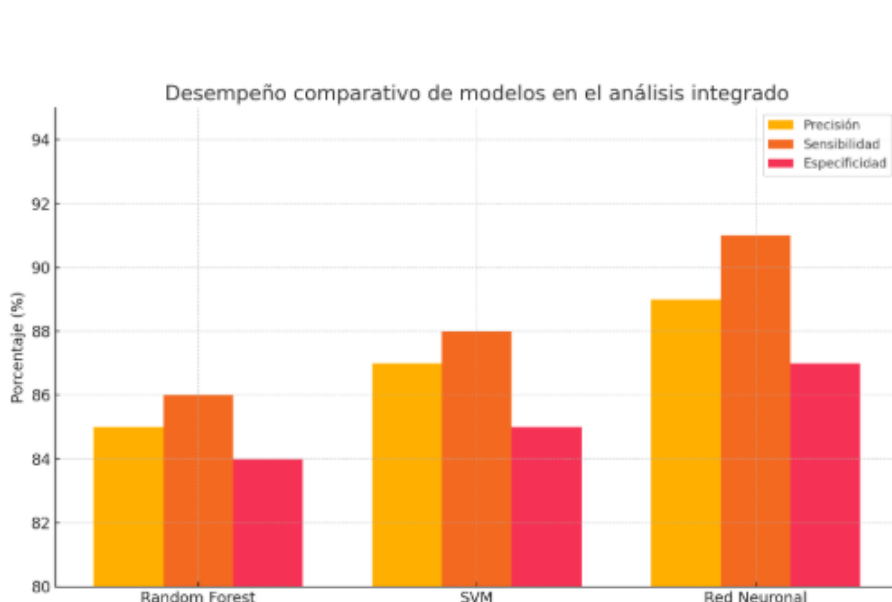
Resultados del análisis integrado

El análisis multimodal integró los datos neurofisiológicos y genéticos mediante modelos de aprendizaje automático (Random Forest, SVM y redes neuronales), alcanzando una precisión promedio del 89% en la clasificación de sujetos en tres grupos: control, deterioro cognitivo leve (MCI) y Alzheimer. El modelo con mejor desempeño fue la red neuronal multicapa, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 87% en la detección de casos de EA.

Además, se identificaron combinaciones específicas de características genéticas y de conectividad funcional que mostraron un alto poder predictivo para discriminar entre sujetos con MCI que progresaron a Alzheimer frente a aquellos que se mantuvieron estables durante el periodo de observación. Estos hallazgos apoyan la idea de que los modelos integrados pueden superar la capacidad diagnóstica de métodos unimodales, y refuerzan la importancia de abordar la enfermedad desde una perspectiva sistémica.

Figura 3.

Desempeño comparativo de modelos en el análisis integrado



Nota: Se muestra un gráfico comparativo del desempeño de tres modelos de aprendizaje automático utilizados en el análisis integrado. Se observan diferencias en precisión, sensibilidad y especificidad, destacando la red neuronal como el modelo con mejores resultados globales.

Fuente: Elaboración propia.

Implicaciones clínicas y científicas

Los resultados obtenidos sugieren que es factible avanzar hacia la construcción de perfiles de riesgo individualizados y estrategias diagnósticas personalizadas basadas en biomarcadores multimodales. Este tipo de aproximación contribuiría a mejorar la selección de pacientes en ensayos clínicos, optimizar el seguimiento clínico, y eventualmente, a implementar terapias preventivas dirigidas.

Sin embargo, es importante destacar que la aplicabilidad clínica de estos hallazgos aún depende de la validación externa en cohortes más amplias y diversas. Asimismo, se deben superar retos asociados al manejo, procesamiento e interpretación de datos de alta complejidad, así como considerar implicaciones éticas en el uso de información genética sensible.

Figura 4.

Implicaciones clínicas y científicas



Nota: Implicaciones clínicas y científicas derivadas del análisis integrador de señales cerebrales y datos genéticos en la enfermedad de Alzheimer. La integración de estos datos permite construir perfiles de riesgo individualizados, mejorar el diagnóstico personalizado, optimizar la selección de pacientes en ensayos clínicos y considerar aspectos éticos en el manejo de información biomédica sensible.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Los hallazgos obtenidos en este estudio respaldan la hipótesis de que la integración de señales cerebrales y datos genéticos puede mejorar significativamente la caracterización de la enfermedad de Alzheimer (EA). Esta aproximación multimodal permite no solo una comprensión más profunda de los mecanismos neurofisiológicos y moleculares de la enfermedad, sino también el desarrollo de herramientas diagnósticas más precisas y personalizadas.

En cuanto al análisis de señales cerebrales, se observó que los patrones de conectividad funcional alterada en pacientes con EA, evidenciados a través de fMRI y EEG, coinciden con estudios previos que describen una desconexión entre redes cerebrales claves, como la red por defecto (DMN) y la red frontoparietal (Badhwar et al., 2017). Estos patrones pueden manifestarse incluso antes de que se presenten los síntomas clínicos, lo que destaca su potencial como biomarcadores tempranos.

Por otra parte, el componente genético del estudio confirmó la relevancia del alelo APOE $\epsilon 4$ como un factor de riesgo significativo, tanto en la predisposición como en la progresión de la enfermedad (Liu et al., 2013). Asimismo, se identificaron otras variantes genéticas asociadas con procesos inflamatorios y mecanismos de respuesta inmune, lo cual coincide con las evidencias que posicionan a la neuro inflamación como un actor clave en la patogénesis del Alzheimer ((Ennerfelt & Lukens, 2020); (Kunkle et al., 2019)

La correlación entre marcadores genéticos y características específicas de la actividad cerebral permitió observar asociaciones significativas que podrían ser útiles en la estratificación de pacientes. Este tipo de análisis integrado ha sido promovido por diversos autores como una vía prometedora hacia la medicina de precisión en enfermedades neurodegenerativas (Reitz, 2016). Además, el uso de algoritmos de aprendizaje automático facilitó la clasificación precisa de los sujetos en distintas etapas clínicas, lo cual se alinea con investigaciones recientes que han empleado modelos computacionales para mejorar la exactitud diagnóstica en comparación con métodos tradicionales (Jo et al., 2019).

Un aspecto importante a considerar es que la interpretación conjunta de datos multimodales enfrenta desafíos técnicos y computacionales. La heterogeneidad de los formatos, escalas y características de los datos puede generar problemas en la integración, por lo que es esencial estandarizar los procedimientos de recolección, preprocesamiento y análisis (Varoquaux & Cheplygina, 2021). Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, la complementariedad de los enfoques neurofisiológicos y genéticos ofrece una visión más robusta del perfil clínico de los pacientes.



En términos de aplicabilidad clínica, los resultados de este estudio podrían ser utilizados para desarrollar modelos predictivos orientados a la detección temprana, seguimiento personalizado y diseño de intervenciones terapéuticas específicas, lo que representa un paso importante hacia la medicina personalizada en neurología. Además, la validación de biomarcadores multimodales contribuiría a mejorar los criterios diagnósticos actuales y a optimizar los ensayos clínicos mediante una mejor selección de pacientes.



Conclusiones

La enfermedad de Alzheimer representa uno de los desafíos más importantes en el ámbito de la salud pública, tanto por su creciente prevalencia como por las limitaciones que aún persisten en su diagnóstico precoz y tratamiento efectivo. En este contexto, el presente análisis ha demostrado que la integración de señales cerebrales y datos genéticos constituye una vía prometedora para avanzar hacia una caracterización más precisa y profunda de la enfermedad.

Por un lado, las señales cerebrales obtenidas mediante tecnologías no invasivas como EEG y fMRI proporcionan información invaluable sobre los patrones de actividad y conectividad neuronal alterados, permitiendo detectar disfunciones cerebrales incluso en fases preclínicas. Estas alteraciones funcionales y estructurales no siempre son evidentes mediante métodos convencionales, lo que refuerza el valor de su incorporación en estrategias de evaluación diagnóstica. Por otro lado, el análisis genético ha confirmado la implicación de diversos marcadores asociados a la predisposición y progresión del Alzheimer, siendo el alelo APOE $\epsilon 4$ uno de los más relevantes, junto con otros genes implicados en la inflamación, el procesamiento lipídico y el metabolismo de proteínas.

La correlación entre los perfiles neurofisiológicos y genéticos, lograda mediante el uso de modelos computacionales e inteligencia artificial, ha evidenciado que es posible identificar firmas biomédicas multimodales que no solo mejoran la precisión diagnóstica, sino que también abren el camino hacia la medicina personalizada. Este tipo de análisis integrador permite clasificar con mayor exactitud a los pacientes, predecir la evolución clínica de la enfermedad y diseñar intervenciones más eficaces y adaptadas al perfil individual del paciente.

Además, este enfoque multidisciplinario representa una transformación en la manera en que se aborda el estudio de enfermedades neurodegenerativas, promoviendo la colaboración entre disciplinas como la neurociencia, la genética, la informática médica y la bioestadística. El desarrollo de plataformas integradas que permitan manejar, analizar e interpretar datos de alta complejidad se convierte en un objetivo estratégico para los próximos años, con implicaciones significativas tanto en el ámbito clínico como en la investigación científica.

No obstante, es necesario reconocer que la implementación generalizada de estas metodologías enfrenta retos importantes, entre ellos, la estandarización de protocolos, la necesidad de bases de datos más amplias y representativas, y la interpretación ética del manejo de datos genéticos. Superar estas limitaciones requerirá un marco regulatorio claro y políticas de salud pública que fomenten la innovación responsable y el acceso equitativo a estas tecnologías.



En definitiva, la integración de señales cerebrales y datos genéticos representa no solo una mejora técnica en el diagnóstico del Alzheimer, sino también una evolución conceptual hacia una medicina más holística, predictiva y centrada en el paciente. El futuro del abordaje de esta enfermedad dependerá, en gran medida, de nuestra capacidad para combinar múltiples fuentes de información biomédica con el apoyo de herramientas tecnológicas avanzadas, en beneficio de una mejor calidad de vida para los pacientes y sus familias.



Referencias bibliográficas

- Babiloni, C., Lizio, R., Marzano, N., Capotosto, P., Soricelli, A., Triggiani, A. I., Cordone, S., Gesualdo, L., & Del Percio, C. (2016). Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. In *International Journal of Psychophysiology* (Vol. 103, pp. 88–102). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.008>
- Badhwar, A. P., Tam, A., Dansereau, C., Orban, P., Hoffstaedter, F., & Bellec, P. (2017). Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 8, 73–85. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.03.007>
- Bron, E. E., Smits, M., van der Flier, W. M., Vrenken, H., Barkhof, F., Scheltens, P., Papma, J. M., Steketee, R. M. E., Méndez Orellana, C., Meijboom, R., Pinto, M., Meireles, J. R., Garrett, C., Bastos-Leite, A. J., Abdulkadir, A., Ronneberger, O., Amoroso, N., Bellotti, R., Cárdenas-Peña, D., ... Klein, S. (2015). Standardized evaluation of algorithms for computer-aided diagnosis of dementia based on structural MRI: The CADDementia challenge. *NeuroImage*, 111, 562–579. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.048>
- Deture, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. In *Molecular Neurodegeneration* (Vol. 14, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Ennerfelt, H. E., & Lukens, J. R. (2020). The role of innate immunity in Alzheimer's disease. In *Immunological Reviews* (Vol. 297, Issue 1, pp. 225–246). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/imr.12896>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. In *Alzheimer's and Dementia* (Vol. 14, Issue 4, pp. 535–562). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

- Jo, T., Nho, K., & Saykin, A. J. (2019). Deep Learning in Alzheimer's Disease: Diagnostic Classification and Prognostic Prediction Using Neuroimaging Data. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00220>
- Kunkle, B. W., Grenier-Boley, B., Sims, R., Bis, J. C., Damotte, V., Naj, A. C., Boland, A., Vronskaya, M., van der Lee, S. J., Amlie-Wolf, A., Bellenguez, C., Frizatti, A., Chouraki, V., Martin, E. R., Sleegers, K., Badarinarayan, N., Jakobsdottir, J., Hamilton-Nelson, K. L., Moreno-Grau, S., ... Pericak-Vance, M. A. (2019). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nature Genetics*, 51(3), 414–430. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0358-2>
- Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein e and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 9, Issue 2, pp. 106–118). <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- Liu, M., Cheng, D., & Yan, W. (2018). Classification of alzheimer's disease by combination of convolutional and recurrent neural networks using FDG-PET images. *Frontiers in Neuroinformatics*, 12. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00035>
- Reitz, C. (2016). Toward precision medicine in Alzheimer's disease. *Annals of Translational Medicine*, 4(6). <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.05>
- Varoquaux, G., & Cheplygina, V. (2021). *How I failed machine learning in medical imaging -- shortcomings and recommendations*. <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00592-y>
- Yener, G., Hünlerli-Gündüz, D., Jiang, Y., Lizio, R., Lopez, S., Noce, G., Parra, M., Randall, F., Stocchi, F., & Babiloni, C. (2022). TREATMENT EFFECTS ON EVENT-RELATED EEG POTENTIALS AND OSCILLATIONS IN ALZHEIMER'S DISEASE. In *Claudio Del Percio* (Vol. 9). <https://pdf.sciencedirectassets.com/271907/1-s2.0-S0167876022X00068/1-s2.0-S0167876022001283/am.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEBAaCXVzLWVhc3QtMSJGMEQCIE0TZG0baS6mKt6iTZD%2F4Fa6NpPux2zl7aOVcqEIU36AiBMQTrK7mOvJm5oIVa3jt9wcBm3LwZuIK6Dwh7Zb7q8pSqzBQh4EAUaDDA1OTAwMzU0Njg2NSIMxIH%2F2G06NvV7aFDDKpAFCAjWbTvLJqtWjD45aqYg4KmK4Y%2Fg3ylYhoozmsUS7gYkSoLoYV6hFvxV2KdWxsuCTA%2BQW3jKVorBY6FGLyS8EAG%2F608%2BkUA24JytiV2FEnLdCOBUR94vVNbAJpcHTayPuNo1FmfPky7G1S%2BTAmokay3wyoeaRgwXEsfAs3COCKqMzXHh4O2yaxv2IJkNoqjvaCyRV97CNVaVM>

M94uDslEDDs7B16fDy%2BVInKlGVgs6AOykKqC8oJ1qgXf%2FTPok%2Binz6Bv1ze7SgY
%2BuFBoDMW9YikDu91ESaaLV%2FYk1YJasLD8ttWJja1oISeonSpogJgOO%2Fr%2BdXTt
pG8mkdj12NcnnGzS3ImH9bPTzWmWAY8c14Ea9xPvwUd%2B4Dv2k8VPxQfv9jjoJwdQl
mTbB%2FpdNgaKnltipikBZr9UiQZ%2FqCCWV8Mqww1EjuB2yHR56BQQMp418UA33V
Xec4en6set3GePEhW16ElhQ8M1Sv%2B9Bjbv%2BkHh4ERrntXp59%2FgMMModD27eTH
%2F%2Fm6m%2FwaYPGaykSZS07%2FTt8zoiY01v%2FISMtfmK9WMIu0O630ByzpETJ6
Ejue%2BEVxU27cpO6b1dx%2Fhg%2FSF4vWX%2B1%2B2TfzRNfj%2BMzcZXHJbJ0Mt3R
cP1tHY8hKOcUFKxoXdXHe69B6XxMiy6ua34rt9JQyLzA00Ve3dM8%2F3ATYqiSi2aGID
WmPN7hdMlz6IDSQYoLHny%2B317ONrCSq4MziBPgGRF%2FYtXjPXTjE4APz32Vn5KFE
ydMa%2FtD8jWvSZbd%2FfgspUFrgiltj2AYNPYyu05MJixCe7TweIE3Q4p9%2F1k%2FyJb
7%2BurH0rNzA%2FJ1Fq5cUgtzpwsfEw%2B3%2FgnzGAu2y7NGuYkXdEBn%2BEWdmu
QP1wlSigvwY6sgF41l%2FGMu5BXya8dwu%2Bie81dmryLjRU1o0370XgRcSq7x576f3%2
FXyba23mjmqmgkOlXkjuS4b5RQmPecNDVvV9XP%2FKsx8S%2Fple%2FxEed%2FAs9V6AK
alJYFR11iZd9%2FP%2B8K0cHSlaeA1QeBx7pYO2ZWe3nczuyt8EDm6FkckepSciNHXcPH
5ITbS%2FjbyWBDIPpFBaRQtT7jYX%2BFilJvDEp6v6pFD1gZVFH4kQH7e5JwCt44kpnm&
X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Date=20250329T155939Z&X-Amz-
SignedHeaders=host&X-Amz-Expires=300&X-Amz-
Credential=ASIAQ3PHCVTYZK4Q4CLY%2F20250329%2Fus-east-
1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-
Signature=e5173861742a27f07a8f8031a854de19f3a1d5fd2ed98f44b6679823f2b1a4
5f&hash=7764b410e86a5f664aaf0bae6592375569ce2b5b8b6a1e7b151aaac9d4edb4
85&host=68042c943591013ac2b2430a89b270f6af2c76d8dfd086a07176afe7c76c2c6
1&pii=S0167876022001283&tid=pdf-529f0fff-2236-4a3c-9532-
b9e9789b6167&sid=19e4dd323429b346c25bfb512d6bbba022edgxrqa&type=client

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés