

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Perfiles electrofisiológicos de envejecimiento patológico y no patológico durante la realización de una tarea cognitiva

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alberto Nebreda Pérez

DIRIGIDA POR

Jaisalmer de Frutos Lucas

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**PERFILES ELECTROFISIOLÓGICOS DE ENVEJECIMIENTO PATOLÓGICO Y NO
PATOLÓGICO DURANTE LA REALIZACIÓN DE UNA TAREA COGNITIVA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alberto Nebreda Pérez

DIRECTORA

Jaisalmer de Frutos Lucas

Agradecimientos y dedicatorias

Mi camino en la investigación comenzó en 2016, cuando en tercero de carrera nos atrevimos a escribir a Fernando Maestú preguntándole si había espacio para dos estudiantes más en su laboratorio: sin experiencia, aún muy novatos, pero con muchas ganas de aprender. Después de una primera reunión donde nos advirtió de todas las dificultades de la vida investigadora, preguntándonos si realmente estábamos seguros de querer dedicarnos a esto (qué razón tenías, Fernando), nos aceptó. Bastó poco tiempo para enamorarme de aquel lugar donde conviven dos mundos: en una habitación, máquinas y análisis intentan desentrañar los misterios del cerebro; en la otra, risas, chistes y un buen rollo contagioso entre compañeros que alternan el enseñarse unos a otros con el disfrute más puro. Esta tesis representa el culmen de casi una década desde aquel día. Lleva las huellas de todos los que me han tocado el alma en este viaje: algunos con su conocimiento, otros con su paciencia, muchos con su cariño, y todos, sin excepción, transformándome en quien soy hoy. Son tantos los nombres que debería escribir, tantas las historias que contar, que no sé por dónde empezar.

Quizás el único principio posible sea el origen de todo: mi familia. A mi madre, que desde pequeño sembró en mí la certeza de que no hay sueño demasiado grande ni meta inalcanzable, regalándome esa confianza en mí mismo que me ha traído hasta aquí y me ha permitido mantenerme fiel a mis principios, incluso en los momentos de mayor incertidumbre. A mi padre, guardián de mi niño interior, que me enseñó que las partes más importantes de la vida están en los pequeños momentos compartidos con la gente que quieres. A mi hermana, Sara, compañera de mil aventuras, que me conoce como nadie y tiene ese don único de saber exactamente qué decir o hacer para levantarme el ánimo cuando más lo necesito. Os quiero con una intensidad que las palabras no alcanzan a expresar.

Mi familia extendida merece su propio capítulo en estos agradecimientos. A todos mis tíos y primos, que me enseñaron desde pequeño lo que es una familia verdaderamente sana: una donde el cariño fluye sin esfuerzo y cada reunión es un regalo que esperamos con ilusión. A Yaiza, que en algunos de los momentos más críticos de esta tesis me abrió las puertas de su casa, convirtiéndola en mi segundo laboratorio, y que tiene ese talento único de transformar el estrés y la tristeza en carcajadas. A Dani, cuyas clases de teatro se convirtieron en mi escape semanal de la vida académica, recordándome que hay otras formas de contar historias además de los papers. A Javi, símbolo de fortaleza ante la adversidad, que me enseñó que el humor es el arma más poderosa. A Carlos y Astrid, por mostrar que la vida se vive más plena siendo uno mismo, y por crear el Artim, ese espacio que tanto ha transformado mi vida; y a Gon, por compartir conmigo esa experiencia. A Carla, Sergio, Álvaro y David, compañeros de conversaciones infinitas sobre los mil temas que hacen girar el mundo. A Sami, ejemplo de supervivencia ante cualquier situación, por difícil que sea, que me demostró que el cariño verdadero trasciende cualquier diferencia en cómo entendemos el mundo. A mi tío Ángel, presencia constante de alegría desde mi infancia, cuyas bromas y risas resuenan siempre en mi memoria. Y a Rosa, Luis, María José, Mari, Andrés, Alicia, Fito, José y Mar: cada uno de vosotros ha dejado su huella única en quien soy hoy.

A mis abuelos, que aunque ya no están físicamente, siguen presentes en cada paso que doy. Especialmente a mi abuela Carlota, que me crió durante años con el amor de una segunda madre, construyendo entre nosotros un vínculo inquebrantable. Años después, tuvo la desgracia de padecer esta horrible enfermedad que es el Alzheimer, que comenzó a borrar, uno a uno, los recuerdos que habíamos tejido juntos. Esta tesis está dedicada especialmente a ella: a su memoria, que se convirtió en mi motor; a su olvido, que se transformó en mi propósito. Cada página de este trabajo lleva implícita una promesa silenciosa: contribuir, aunque sea con un grano de arena, a que otras familias no tengan que ver cómo sus seres queridos se desvanecen en la niebla de esta enfermedad.

Si la familia es el puerto del que zarpamos, los amigos son los faros que nos guían cuando navegamos a oscuras. Gracias a todos los que habéis iluminado mi camino, no solo en las aguas tranquilas, sino especialmente cuando arreciaban las tormentas. Tengo la fortuna de tener tantos faros, y tan luminosos, que más parecen estrellas en el firmamento: puntos de luz que, en los momentos más oscuros, me recordaron que nunca navegaba solo, aunque la noche fuese cerrada.

Empiezo por los más antiguos, esos que, contra todo pronóstico, siguen aquí después de tantos años. Alex, mi hermano elegido desde que teníamos tres años en parvulario. Casi tres décadas después, nuestra amistad sigue intacta, inmune al paso del tiempo, y sé que puedo contar contigo para cualquier cosa. A la pandilla del Manred: Catena, Climent, Miki, Nico, Piña, Pini y Santi, que, sin haber jugado yo nunca en el equipo, me hicisteis siempre uno más; por muchos fiestones más (¡y que viva el Manred!). Y al resto de supervivientes del instituto, con quienes seguimos viéndonos y queriéndonos, aunque el tiempo nos haya llevado por caminos muy distintos: Bels, Bailón, Carlota, Ire, Tuza, Gabi, Kike... Cada reencuentro es un viaje en el tiempo a cuando todo era más sencillo. A Javi y Jaime, refugios cuando necesito una tarde de juegos de mesa para que calar el mundo y desconectar de todas las preocupaciones. Y por estar igual de cerca cuando necesito algo más que una partida. A Juampi, que demostró que unas semanas compartidas a los dieciocho años pueden ser suficientes para forjar una amistad que sobrevive décadas y distancias. Reencontrarnos diez años después fue como retomar una conversación pausada a media frase. Y a Que, mi servicio personal de suministros anti-tesis: gracias por intentar animarme trayéndome fuet cada vez que sabías que el agobio me estaba ganando.

A Ana, por tantas conversaciones que ordenan el ruido y por ser apoyo incondicional incluso cuando yo no sabía pedirlo. A Bayo, ejemplo de superación y de risas frente a cualquier adversidad. Cada encuentro con vosotras me regala paz... y una alegría que permanece encendida mucho después.

A mis amigas de Psicología, aunque nos hemos descubierto un poco tarde (mejor tarde que nunca). Ángela, Blanca, Julia, Elena y Mario: sois personas increíbles. Podría dedicar un párrafo a cada una de vosotras y a todo lo que me aportáis individualmente, pero me limitaré a decir que, como grupo, me encanta cualquier plan que hacemos, me hacéis sentir increíblemente querido y aceptado, y conseguís que nazca en mí el sentimiento de amor y agradecimiento incluso en los peores momentos. A Barby y a Alberto, por mantener viva nuestra amistad desde aquel año estudiando Físicas juntos

y por conservar ese cariño de siempre. Al grupo del Psinsajo: aunque ya no nos veamos tanto, guardo en la memoria momentos preciosos con vosotros.

A Rubén, por ayudarme a ordenar la cabeza y el ánimo en estos últimos años, a seguir adelante y acompañarme hasta poner el punto final a esta tesis.

A Peppy, compañera de vida, por los grandes momentos, los días luminosos y las risas que bajan el volumen del mundo; por sacar nuestro niño interior y recordarme lo realmente importante. Y, aún más, por quedarte en los tiempos convulsos, por ser apoyo incondicional cuando todo se complicaba y por sostenerme incluso cuando a ti también te dolía. Te quiero.

Mi etapa investigadora se divide inevitablemente en dos capítulos. Ambos están sostenidos en el apoyo y el trabajo compartido con quienes me acompañaron; no podrían explicarse sin ellos.

En el primer capítulo, los años iniciales de la tesis fueron algunos de los más felices de mi vida. Agradezco muchísimo a todas las personas que hicieron posible esta etapa, que me acompañaron durante ese tiempo y que me enseñaron buena parte de lo que sé. A ellas les debo, en gran medida, quien soy hoy como investigador. A Fernando, por abrirme el laboratorio, confiar en mí y darme sitio en un proyecto tan interesante y ambicioso como el que sustenta esta tesis; y por hacerlo siempre con una sonrisa y buen humor, en todas nuestras conversaciones. A todos los compañeros con quienes compartí tantos buenos momentos, comidas divertidas y charlas sobre cualquier tema imaginable: Pablo, Javi, Gianluca, Teo, Mayca, Jesús, Fede, Isa, Lucías, Brenda, Berto, Marcos, Nacho, Dany, Soraya... Y a quienes llegaron después, con quienes no tuve tanto tiempo para conocerlos en profundidad, pero que, por lo que compartimos, me parecísteis personas fantásticas: Adelia, Blanca, Paula... A Martín, por ese optimismo y buen rollo constantes que elevan al equipo; eres el compañero de proyecto que cualquiera desearía. A los torreznos, por tantos momentos espectaculares compartidos. No solo fuisteis mentores generosos; os lleváis también mi amistad para toda la vida. A Luis, por ser el primero en enseñarnos cómo funcionaba el laboratorio: nos guiaste por dentro, nos enseñaste cómo trabajar con la MEG y, con el tiempo, me enseñaste la gran persona que eres y te convertiste en un amigo. A Almu, ser de luz: aunque no trabajamos tanto codo con codo, a nivel personal siempre me diste muchísimo. Sigue siendo como eres. A Bru, amigo y maestro en tantas cosas: gracias por el tiempo paciente que dedicaste a enseñarme, por resolver mis infinitas dudas y, incluso sin que las hubiera, por venir a enseñarme cada cosa que estuvieses haciendo que creyese que pudiese interesarme. Esta tesis no habría sido posible sin tu ayuda; sabes que, por todo lo que has hecho, para mí merecías ser uno de mis directores. A la Tostada, compañera de camino durante estos años felices, desde que empezamos juntos la universidad hasta el proyecto compartido en el doctorado. Pase lo que pase, siempre tendrás un hueco en mi corazón; esta tesis no sería lo que es sin tu influencia.

En el segundo capítulo, mucho más complicado, debo agradecer a quienes estuvieron, sin condiciones, cuando atravesaba algunos de los peores años de mi vida, y compartieron conmigo esa etapa difícil. Agradezco también que, en medio de todo, la vida me diera la oportunidad de conocer mejor a personas increíbles que, de otro modo, quizá no habría llegado a conocer en profundidad. A Sandra, compañera en tiempos

turbulentos, por sostenernos mutuamente hasta el final, siempre con bromas y risas. Nuestras tesis no habrían llegado a término sin ese apoyo. Te lo agradezco infinitamente y me llevo una amiga. A Alba, a quien admiré intelectualmente desde nuestra primera conversación. Con el tiempo he aprendido a admirar aún más tu integridad moral. Ojalá sigamos compartiendo muchos más momentos juntas. A Itziar, por ayudarme siempre que te he pedido algo, con una sonrisa; por quitarme el estrés cuando el mundo se me venía encima, incluso cuando tú también estabas agobiada; por apoyarme siempre y darme tu cariño, aunque no hayamos compartido tanto tiempo. A María, salvadora y atisbo de luz entre las tinieblas. Cuando parecía que el mundo no tenía sentido y muchos anteponían su propio bienestar a sus principios morales, llegaste, sin deber alguno, y volcaste todas tus fuerzas en alcanzar la opción más ética. Y lo hiciste con cercanía personal y con un cuidado enorme por nuestro bienestar emocional. Que existas y te cruzaras en nuestro camino es casi estadísticamente imposible y me ha ayudado a recuperar un poco la fe en la humanidad.

A Jais, por todo. Por estar desde el inicio hasta el final. Por ayudarme con toda la burocracia y el papeleo, sin los cuales, de entrada, ni siquiera habría conseguido financiación. Por enseñarme a pulir no solo los métodos y las bases, sino también las complejidades que rodean el proceso científico, a veces tan determinantes como el propio método. Por ser la presencia constante, por tu apoyo incondicional, por conocerme y saber llevarme, con todas mis peculiaridades, sin juzgarme y adaptándote siempre a mi estilo de trabajo, aunque a veces no fuese sencillo. Gracias por no ser solo una directora, sino una buena amiga. Esta tesis no habría sido posible sin tu dirección.

A todas las personas que habéis estado en este camino. Vuestras huellas están en estas páginas. Ojalá sepáis reconocerlos. Gracias, de corazón.

Índice

Lista de Figuras.....	10
Lista de Tablas.....	12
Lista de Abreviaturas.....	13
Resumen.....	15
Introducción general.....	19
Capítulo 1: Envejecimiento.....	21
1.1. Envejecimiento poblacional y datos demográficos	21
1.2. Envejecimiento saludable	23
1.3. Patologías relacionadas con el envejecimiento.....	26
1.4. Demencia	27
1.5. Demencia y envejecimiento	34
1.6. Mensajes clave del Capítulo 1	37
Capítulo 2: Enfermedad de Alzheimer.....	39
2.1. Definición. De la clínica a la biología.....	39
2.2. Modelos etiopatogénicos del Alzheimer	40
2.3. Factores de riesgo	50
2.4. Progresión clínica	57
2.5. Sistema AT(N) y biomarcadores	61
2.6. Mensajes clave del Capítulo 2	67
Capítulo 3: Electrofisiología.....	69
3.1. Fundamentos de la electrofisiología.....	69
3.2. Hacia una caracterización electrofisiológica de la progresión del Alzheimer	75
3.3. Mensajes clave del Capítulo 3	76
Capítulo 4: Marco de investigación.....	77
4.1. Proyecto marco y contribución personal	77
4.2. Métodos generales	79
4.3. Objetivos.....	90
Capítulo 5. Estudio 1: Revisión. Electrofisiología como biomarcador del Alzheimer.....	92
5.1. Motivación del Estudio 1	92
5.2. Introducción	92
5.3. Métodos.....	93
5.4. Electrofisiología durante estado de reposo	96
5.5. Electrofisiología durante paradigmas de tarea	112
5.6. Discusión del Estudio 1.....	136
5.7. Conclusión del Estudio 1	144
Capítulo 6. Estudio 2: Caracterización de la actividad MEG durante tarea DMS	145
6.1. Motivación del Estudio 2	145
6.2. Introducción	146
6.3. Métodos.....	147
6.4. Campos evocados (ERFs).....	152
6.5. Potencia en tiempo-frecuencia: sensores	154
6.6. Potencia en tiempo-frecuencia: fuentes cerebrales.....	160
6.7. Conectividad en tiempo-frecuencia: sensores.....	169
6.8. Conclusiones del Estudio 2.....	174
Capítulo 7. Estudio 3: Fiabilidad longitudinal MEG durante la tarea DMS.....	175
7.1. Motivación del Estudio 3	175
7.2. Introducción	176
7.3. Métodos.....	176

7.4. Diferencias individuales	177
7.5. Consistencia longitudinal individual.....	183
7.6. Análisis cuantitativo. Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC)	192
7.7. Conclusiones del Estudio 3.....	196
Capítulo 8. Estudio 4: “Early visual alterations in individuals at-risk of Alzheimer’s disease: a multidisciplinary approach”	197
8.1. Motivación del Estudio 4	197
8.2. Resumen	198
8.3. Introducción	199
8.4. Objetivos e hipótesis.....	200
8.5. Métodos.....	201
8.6. Resultados.....	209
8.7. Discusión del Estudio 4.....	216
8.8. Limitaciones y direcciones futuras	219
8.9. Conclusiones del Estudio 4.....	220
Capítulo 9. Estudio 5: “Early MEG Alterations during Face Working Memory Retrieval in Individuals at Risk for Alzheimer’s Disease”	221
9.1. Motivación del Estudio 5	221
9.2. Resumen	222
9.3. Introducción	222
9.4. Objetivos e hipótesis.....	223
9.5. Métodos.....	224
9.6. Resultados.....	229
9.7. Discusión del Estudio 5.....	233
9.8. Limitaciones, fortalezas y direcciones futuras	236
9.9. Conclusiones del Estudio 5.....	238
Capítulo 10. Estudio 6. Análisis exploratorios de ERS en tiempo-frecuencia.....	239
10.1. Motivación del Estudio 6	239
10.2. Resumen	239
10.3. Introducción	240
10.4. Objetivos e hipótesis.....	241
10.5. Métodos.....	242
10.6. Resultados.....	243
10.7. Discusión del Estudio 6.....	249
10.8. Limitaciones y direcciones futuras	252
10.9. Conclusiones del Estudio 6.....	253
Capítulo 11. Resultados preliminares de análisis adicionales.....	254
11.1. Motivación de los análisis adicionales.....	254
11.2. Potencia ERD post-estímulo: codificación y recuperación.....	255
11.3. Coherencia post-estímulo: codificación, recuperación y mantenimiento... ..	260
11.4. Resultados longitudinales	264
11.5. Conclusiones de los análisis adicionales	269
Capítulo 12. Discusión general.....	270
12.1. Cumplimiento de objetivos	270
12.2. Interpretación de las diferencias entre grupos de riesgo	276
12.3. Utilidad en el marco del proyecto longitudinal	278
12.4. Limitaciones y líneas futuras de investigación.....	279
Capítulo 13. Conclusiones generales de la tesis	282
Referencias.....	283

Lista de Figuras

Figura 1.4.1. Evolución y prevalencia mundial de la demencia por edad y sexo	28
Figura 2.2.1. Modelo sináptico integrador de la patogénesis del Alzheimer	50
Figura 4.2.1. Secuencia temporal de un ensayo del paradigma DMS con caras.....	85
Figura 5.3.1. Diagrama PRISMA adaptado para la selección de estudios.....	95
Figura 6.4.1. GFP promedio de sensores	152
Figura 6.4.2. ERFs promedio en cisura calcarina.....	153
Figura 6.5.1. Potencia absoluta TFR promedio de sensores	154
Figura 6.5.2. Potencia relativa TFR promedio de sensores.....	156
Figura 6.5.3. Potencia TFR promedio de sensores - Codificación.....	157
Figura 6.5.4. Potencia TFR promedio de sensores - Recuperación	158
Figura 6.5.5. Potencia TFR promedio de sensores - Mantenimiento.....	159
Figura 6.6.1. Potencia TFR promedio de fuentes cerebrales	160
Figura 6.6.2. Análisis estadístico de las modulaciones de potencia TFR	161
Figura 6.6.3. Potencia TFR promedio en regiones occipitales y visuales primarias ..	162
Figura 6.6.4. Potencia TFR promedio en regiones temporales y giros fusiformes.....	163
Figura 6.6.5. Potencia TFR promedio en hipocampo, parahipocampo y amígdala....	164
Figura 6.6.6. Potencia TFR promedio en regiones parietales y centrales.....	165
Figura 6.6.7. Potencia TFR promedio en regiones frontales	166
Figura 6.6.8. Potencia TFR promedio en cíngulo anterior, medio y posterior	167
Figura 6.7.1. Coherencia absoluta TFR promedio de sensores	169
Figura 6.7.2. Coherencia relativa TFR promedio de sensores	170
Figura 6.7.3. Coherencia TFR promedio de sensores - Codificación	171
Figura 6.7.4. Coherencia TFR promedio de sensores - Recuperación.....	172
Figura 6.7.5. Coherencia TFR promedio de sensores - Mantenimiento	173
Figura 7.4.1. GFP individual en sensores	178
Figura 7.4.2. Potencia TFR individual en sensores	180
Figura 7.4.3. Coherencia TFR individual en sensores.....	182
Figura 7.5.1. GFP longitudinal individual en sensores.....	185
Figura 7.5.2. Potencia TFR longitudinal individual en sensores	188
Figura 7.5.3. Coherencia TFR longitudinal individual en sensores	191
Figura 7.6.1. Fiabilidad longitudinal (ICC) del GFP en sensores	193
Figura 7.6.2. Fiabilidad longitudinal (ICC) de la potencia TFR en sensores	194
Figura 7.6.3. Fiabilidad longitudinal (ICC) de la coherencia TFR en sensores	195
Figura 8.5.1. Diagrama de selección y estratificación de la muestra del Estudio 4....	202
Figura 8.5.2. Tabla de prueba de sensibilidad al contraste (CSV-1000E)	204
Figura 8.5.3. Regiones de análisis del grosor retiniano mediante OCT	205
Figura 8.5.4. Componente M100 promedio.....	207
Figura 8.5.5. Potencia TFR de la respuesta visual post-estímulo.....	208
Figura 8.6.1. Correlaciones significativas entre agudeza visual y potencia TFR	211
Figura 8.6.2. Comparaciones OCT entre grupos de riesgo	214
Figura 9.5.1. Máscaras ERS para análisis en sensores en Estudio 5	227
Figura 9.6.1. Comparaciones ERS en sensores - Codificación.....	230
Figura 9.6.2. Comparaciones ERS en sensores - Recuperación	231
Figura 9.6.3. Comparaciones ERS en regiones visuales - Recuperación.....	232
Figura 9.6.4. Comparaciones componente M100 en cisura calcarina	233
Figura 10.5.1. Máscaras ERS para análisis en sensores en Estudio 6	243

Figura 10.6.1. Comparaciones ERS en distintas regiones - Codificación	244
Figura 10.6.2. Comparaciones ERS en distintas regiones - Recuperación	246
Figura 10.6.3. Comparaciones ERS en sensores - Mantenimiento	248
Figura 10.6.4. Comparaciones ERS en distintas regiones - Mantenimiento	248
Figura 11.2.1. Máscaras ERD para análisis en sensores	256
Figura 11.2.2. Máscaras ERD en sensores separadas por bandas clásicas	257
Figura 11.3.1. Máscaras de coherencia para análisis en sensores	261
Figura 11.3.2. Comparaciones coherencia en sensores - Codificación	262
Figura 11.3.3. Comparaciones coherencia en sensores - Mantenimiento	263
Figura 11.4.1. Comparaciones longitudinales ERS en muestra completa	266
Figura 11.4.2. Comparaciones longitudinales ERS en grupo de alto riesgo	267
Figura 11.4.3. Comparaciones longitudinales ERS en grupo de bajo riesgo	268

Lista de Tablas

Tabla 1.1.1. Evolución de la estructura poblacional por edad (2023-2050)	21
Tabla 1.4.1. Prevalencia de subtipos diagnósticos de demencia	31
Tabla 4.2.1. Datos demográficos de la muestra del proyecto COGDEM	80
Tabla 4.2.2. Resumen de parámetros generales MEG	89
Tabla 5.1.1. Revisiones incluidas en el Estudio 1 por año	96
Tabla 6.3.1. Datos demográficos de la muestra del Estudio 2.....	147
Tabla 6.3.2. Resolución temporal y espectral de wavelet de 7 ciclos	149
Tabla 6.3.3. Resumen de parámetros para la caracterización de la tarea DMS.	152
Tabla 6.6.1. Modulaciones de potencia significativas por región cerebral	168
Tabla 7.3.1. Datos demográficos de la muestra del Estudio 3.....	177
Tabla 8.5.1. Datos demográficos de la muestra del Estudio 4.....	203
Tabla 8.6.1. Comparaciones agudeza visual entre grupos de riesgo	209
Tabla 8.6.2. Correlaciones entre agudeza visual y medidas MEG	210
Tabla 8.6.3. Comparaciones sensibilidad al contraste entre grupos de riesgo	212
Tabla 8.6.4. Correlaciones entre sensibilidad al contraste y medidas MEG	213
Tabla 8.6.5. Comparaciones OCT entre grupos de riesgo	214
Tabla 8.6.6. Correlaciones entre OCT y medidas MEG	215
Tabla 8.6.7. Comparaciones principales con MEG entre grupos de riesgo	216
Tabla 9.5.1. Datos demográficos de la muestra del Estudio 5.....	225
Tabla 9.6.1. Comparaciones ERS - Codificación	229
Tabla 9.6.2. Comparaciones ERS - Recuperación.....	231
Tabla 9.6.3. Comparaciones latencia M100 entre grupos de riesgo.....	232
Tabla 10.6.1. Comparaciones ERS post-estímulo - Codificación.	244
Tabla 10.6.2. Comparaciones ERS post-estímulo - Recuperación.....	245
Tabla 10.6.3. Comparaciones ERS sostenido - Mantenimiento.	247
Tabla 11.2.1. Comparaciones ERD en sensores	258
Tabla 11.2.2. Comparaciones ERD en distintas regiones - Codificación	258
Tabla 11.2.3. Comparaciones ERD en distintas regiones - Recuperación	258
Tabla 11.3.1. Comparaciones coherencia en sensores.....	262
Tabla 11.4.1. Comparaciones longitudinales ERS en la muestra completa.....	265
Tabla 11.4.2. Comparaciones longitudinales ERS en el grupo de alto riesgo	266
Tabla 11.4.3. Comparaciones longitudinales ERS en el grupo de bajo riesgo	267

Lista de Abreviaturas

AAL	<i>Automated Anatomical Labeling</i>
ADD	<i>Alzheimer's Disease Dementia</i> (Demencia tipo Alzheimer)
APOE	Apolipoproteína E (gen)
ApoE	Apolipoproteína E (proteína)
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i> (Proteína Precursora de Amiloide)
AT(N)	Marco Amiloide/Tau/Neurodegeneración
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (Área Bajo la Curva)
A β	Proteína beta-amiloide
BMO	<i>Bruch's Membrane Opening</i> (Apertura de la Membrana de Bruch)
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i> (Nivel de Oxígeno en Sangre Dependiente)
CBPT	<i>Cluster-Based Permutation Testing</i> (Pruebas de Permutación Basadas en Clústers)
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i> (Líquido Ceforraquídeo)
DMN	<i>Default Mode Network</i> (Red por Defecto)
DMS	<i>Delayed Match-to-Sample</i>
DTF	<i>Directed Transfer Function</i> (Función de Transferencia Dirigida)
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i> (Imagen por Tensor de Difusión)
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalografía
EOG	Electrooculograma
ERD	<i>Event Related Desynchronization</i> (Desincronización Relacionada con Eventos)
ERF	<i>Event-Related Field</i> (Campo Evocado Relacionado con Eventos)
ERP	<i>Event-Related Potential</i> (Potencial Evocado Relacionado con Eventos)
ERS	<i>Event Related Synchronization</i> (Sincronización Relacionada con Eventos)
Eurostat	Oficina Estadística de la Unión Europea
FDG-PET	<i>Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography</i>
FDR	<i>False Discovery Rate</i> (Tasa de Falso Descubrimiento)
FH	<i>Family History</i> (Historia Familiar)
fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Imaging</i> (Resonancia Magnética Funcional)
FM-Theta	<i>Frontal Midline Theta</i> (Theta Frontal de Línea Media)
GFAP	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i> (Proteína Ácida Fibrilar Glial)
GFP	<i>Global Field Power</i> (Potencia de Campo Global)
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i> (Estudios de Asociación de Genoma Completo)
HALE	<i>Health-Adjusted Life Expectancy</i> (Esperanza de vida ajustada por salud)
HLY	<i>Healthy Life Years</i> (Esperanza de vida sin discapacidad)
HPI	<i>Head Position Indicators</i> (Indicadores de Posición de la Cabeza)
IC	Intervalo de Confianza
ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient</i> (Coeficiente de Correlación Intraclass)
ICoh	<i>Imaginary Coherence</i> (Coherencia Imaginaria)
INE	Instituto Nacional de Estadística de España
INL	<i>Inner Nuclear Layer</i> (Capa Nuclear Interna)
IPL	<i>Inner Plexiform Layer</i> (Capa Plexiforme Interna)
IWG	<i>International Working Group</i>
MAPT	<i>Microtubule-Associated Protein Tau</i> (Proteína Tau Asociada a Microtúbulos)
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i> (Deterioro Cognitivo Leve)
MEG	Magnetoencefalografía
MMN	<i>Mismatch Negativity</i> (Negatividad de Discordancia)
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i> (Resonancia Magnética)
NfL	<i>Neurofilament Light chain</i> (Cadena Ligera de Neurofilamentos)
NIA-AA	<i>National Institute on Aging-Alzheimer's Association</i>
Nold	Normal old (Envejecimiento normal)
OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i> (Tomografía de Coherencia Óptica)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> (Tomografía por Emisión de Positrones)

PLI	<i>Phase Lag Index</i> (Índice de Retraso de Fase)
PLV	<i>Phase Locking Value</i> (Valor de Bloqueo de Fase)
PMBR	<i>Post-Movement Beta Rebound</i> (Rebote Beta Post-Movimiento)
PSEN	Presenilina
PM2.5	<i>Particulate Matter 2.5</i> (Partículas finas de 2.5 micrómetros o menos de diámetro)
p-tau	<i>phosphorylated tau</i> (Proteína tau fosforilada)
RNFL	<i>Retinal Nerve Fiber Layer</i> (Capa de Fibras Nerviosas de la Retina)
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> (Especies Reactivas de Oxígeno)
SCD	<i>Subjective Cognitive Decline</i> (Declive Cognitivo Subjetivo)
SL	<i>Synchronization Likelihood</i> (Probabilidad de Sincronización)
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (Polimorfismo de Nucleótido Único)
SPECT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography</i>
SSS	<i>Signal Space Separation</i> (Separación del Espacio de la Señal)
TC	Tomografía Computarizada
TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TREM2	<i>Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2</i>
tSSS	<i>temporal Signal Space Separation</i> (Separación Temporal del Espacio de la Señal)
t-tau	<i>total tau</i> (Proteína tau total)
UE	Unión Europea
wPLI	<i>weighted Phase Lag Index</i> (Índice de Retraso de Fase Ponderado)
YLDs	<i>Years Lived with Disability</i> (Años vividos con discapacidad)

Resumen

El progresivo envejecimiento de la población mundial ha convertido a la enfermedad de Alzheimer en una de las principales prioridades de salud pública. Esta patología neurodegenerativa se caracteriza por una larga fase preclínica en la que se acumulan alteraciones en el cerebro décadas antes de que aparezcan los primeros síntomas cognitivos. Esta realidad ha impulsado un cambio de paradigma en la investigación, desplazando el foco desde el tratamiento de la demencia establecida hacia la detección temprana y la prevención. En este contexto, la identificación de biomarcadores fiables y no invasivos que permitan detectar alteraciones funcionales en etapas asintomáticas se ha convertido en un objetivo científico de primer orden.

Las técnicas de neuroimagen funcional, como la magnetoencefalografía (MEG), ofrecen un gran potencial para este propósito. La MEG permite registrar la actividad neuronal con una resolución temporal de milisegundos, lo que posibilita examinar en tiempo real cómo la disfunción sináptica afecta al funcionamiento cerebral. La investigación previa sugiere que esta técnica podría constituir un marcador robusto de la progresión del Alzheimer. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia electrofisiológica proviene de estudios en estado de reposo o en fases clínicas avanzadas. Aún existe una importante brecha de conocimiento sobre cómo se manifiestan estas alteraciones durante la ejecución de tareas cognitivas en fases preclínicas o en individuos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

El objetivo general de esta tesis doctoral fue caracterizar el perfil electrofisiológico registrado mediante MEG durante una tarea de memoria de trabajo con caras (DMS), y evaluar su potencial como biomarcador para la detección del envejecimiento patológico. Para ello, se plantearon una serie de objetivos específicos que abarcaron desde la fundamentación teórica y metodológica hasta la exploración de diferencias funcionales entre grupos de riesgo.

Los objetivos fundacionales de la tesis se centraron en establecer una base teórica y metodológica sólida para la investigación. El primer paso fue realizar una síntesis exhaustiva de la literatura (Estudio 1), que confirmó el potencial de la electrofisiología como biomarcador del Alzheimer. A continuación, se llevó a cabo una caracterización detallada de la actividad MEG durante la tarea DMS (Estudio 2), identificando patrones neurofisiológicos robustos y diferenciados para cada fase. Finalmente, se evaluaron las diferencias individuales y la consistencia longitudinal de estas medidas (Estudio 3), demostrando que los patrones constituyen "huellas neurales" notablemente estables a lo largo de 2-3 años. En conjunto, estos resultados validaron la idoneidad del paradigma y de las métricas para los análisis posteriores.

Una vez sentadas las bases metodológicas, el núcleo central de la investigación se dedicó a la comparación entre individuos de alto riesgo (historia familiar y portadores de *APOE4*) con individuos de bajo riesgo. En primer lugar, se exploró la relación entre hallazgos electrofisiológicos y oftalmológicos (Estudio 4), revelando asociaciones únicas en el grupo de riesgo, que podrían reflejar una hiperactivación neuronal. Para profundizar en esta idea, se diseñó un estudio confirmatorio con grupos cuidadosamente emparejados (Estudio 5), que evidenció de forma clara un patrón de hiperactivación en

el grupo de alto riesgo. Posteriormente, un análisis exploratorio (Estudio 6) amplió estos hallazgos, mostrando que la hiperactivación se extiende a múltiples regiones corticales y a distintas fases de la tarea, incluyendo el mantenimiento en memoria. Estos resultados se observaron en ausencia de diferencias en el rendimiento conductual, sugiriendo un cambio neurofisiológico subyacente.

También se establecieron objetivos a largo plazo para explorar la evolución de la actividad MEG en el tiempo y evaluar la utilidad de los patrones identificados como biomarcadores de un modelo predictivo. Estos aspectos se abordaron de manera más preliminar en el capítulo de resultados adicionales (Capítulo 11). El análisis longitudinal reveló una disminución general con el tiempo, consistente con los efectos del envejecimiento. Sin embargo, no se detectaron trayectorias claramente diferenciadas entre los grupos de riesgo. Aunque el desarrollo completo de modelos predictivos quedó como una línea futura, los patrones de hiperactivación identificados se proponen como candidatos prometedores para su incorporación en dichos modelos.

En conjunto, los resultados de esta tesis doctoral muestran que individuos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar Alzheimer presentan un perfil de hiperactivación neuronal durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo, en línea con la hipótesis bifásica de la enfermedad. Distintas métricas electrofisiológicas emergen como biomarcadores sensibles, fiables, no invasivos y prometedores para detectar alteraciones funcionales en las etapas más tempranas del continuo del Alzheimer, sentando las bases para el desarrollo de nuevas herramientas de detección precoz y monitorización.

Abstract

The progressive aging of the world population has made Alzheimer's disease a major public health priority. This neurodegenerative pathology follows a long preclinical phase where brain alterations accumulate decades before cognitive symptoms appear. This reality has shifted research focus from treating established dementia to early detection and prevention. Scientists now prioritize finding reliable and non-invasive biomarkers that can detect functional changes before symptoms emerge.

Functional neuroimaging techniques like magnetoencephalography (MEG) show great promise here. MEG records neuronal activity with millisecond precision, allowing researchers to observe how synaptic dysfunction affects brain function in real time. While previous research suggests MEG could robustly track Alzheimer's progression, most evidence comes from resting-state studies or advanced clinical cases. We still don't fully understand how these alterations appear during cognitive tasks in preclinical phases or in asymptomatic individuals at high risk.

This doctoral thesis aimed to characterize the electrophysiological profile recorded through MEG during a face working memory task (DMS) and evaluate its potential as a biomarker for pathological aging. The research progressed from theoretical foundations to exploring functional differences between risk groups.

The foundational work established a solid theoretical and methodological base. First, a comprehensive literature synthesis (Study 1) confirmed electrophysiology's potential as an Alzheimer's biomarker. Next, detailed characterization of MEG activity during the DMS task (Study 2) identified robust and distinct neurophysiological patterns for each phase. Finally, evaluation of individual differences and longitudinal consistency (Study 3) showed these patterns form remarkably stable "neural signatures" over 2-3 years. These results validated the paradigm and metrics for subsequent analyses.

With the methodology established, the research core compared high-risk individuals (those with family history and *APOE4* carriers) to low-risk individuals. Initial exploration of relationships between electrophysiological and ophthalmological findings (Study 4) revealed unique associations in the risk group that might reflect neuronal hyperactivation. A confirmatory study with carefully matched groups (Study 5) clearly demonstrated hyperactivation patterns in high-risk individuals. Further exploratory analysis (Study 6) showed this hyperactivation extends across multiple cortical regions and different task phases, including memory maintenance. Notably, these neurophysiological changes occurred without behavioral performance differences, suggesting subtle underlying alterations.

The research also examined how MEG activity evolves over time and assessed whether identified patterns could serve as predictive biomarkers. These aspects, addressed preliminarily in Chapter 11, revealed general decreases consistent with aging effects. However, risk groups didn't show clearly differentiated trajectories. While developing complete predictive models remains future work, the identified hyperactivation patterns offer promising candidates for such models.

Collectively, this doctoral thesis demonstrates that asymptomatic individuals at high Alzheimer's risk show neuronal hyperactivation during working memory tasks, aligning with the disease's biphasic hypothesis. Various electrophysiological metrics emerge as sensitive, reliable, and non-invasive biomarkers for detecting functional alterations in the earliest Alzheimer's stages. These findings establish a foundation for developing new tools for early detection and monitoring.

Introducción general

Sobre el estilo de esta tesis

Antes de adentrarnos en el contenido principal de esta tesis doctoral, considero importante explicar las decisiones estilísticas que guían este manuscrito, ya que algunas de ellas se apartan deliberadamente de las convenciones académicas más tradicionales.

En primer lugar, he elegido escribir en primera persona y priorizar la fluidez narrativa. Opino firmemente que la complejidad inherente a la ciencia es ya lo suficientemente grande y no necesita verse amplificada por barreras lingüísticas o estilísticas artificiales. Algunos de los mejores textos técnicos que he leído, como los trabajos de Mike X Cohen sobre análisis de series temporales ([M. X. Cohen, 2014](#)) o los de John Kruschke sobre estadística bayesiana ([Kruschke, 2014](#)), abordan temas extremadamente complejos con un lenguaje accesible y un estilo fluido que facilitan enormemente tanto la lectura como la comprensión del contenido.

Esta perspectiva encuentra cada vez más respaldo en investigaciones sobre comunicación científica efectiva, que reportan ventajas significativas en la atención y comprensión lectora ([Brennan, 2024](#); [Sword, 2012](#)). Considero que uno de los principios fundamentales de la ciencia debería ser su accesibilidad: que el mayor número posible de personas pueda leerla y comprenderla. Desde mi humilde contribución, y sin pretender compararme con los maestros de la comunicación mencionados, he procurado aproximarme a ese ideal mediante una escritura lo más fluida posible.

En segundo lugar, he optado por mantener las abreviaturas en inglés, pese a que este manuscrito está escrito en español. Esta decisión responde a razones prácticas: la literatura científica se publica mayoritariamente en inglés, y mantener las abreviaturas originales facilita tanto la consulta bibliográfica como la indexación en bases de datos. Las traducciones al español están disponibles en el índice de abreviaturas. Esta práctica se alinea con las recomendaciones actuales para una comunicación científica eficaz ([Fees, 2021](#)).

Por último, utilizo el punto como separador decimal en lugar de la coma tradicional en España. Esta elección facilita el trabajo con lenguajes de programación y, en mi experiencia, mejora la legibilidad cuando se presentan series numéricas (por ejemplo: 1.2, 1.3 y 1.4 frente a 1,2; 1,3 y 1,4). La Real Academia Española acepta ambas opciones y recomienda avanzar hacia la unificación internacional mediante el uso del punto ([RAE, 2024](#)).

Estructura de esta tesis doctoral

Esta tesis doctoral se organiza en trece capítulos que siguen una progresión lógica, desde los fundamentos teóricos y metodológicos hasta las contribuciones empíricas originales y la síntesis final de los hallazgos.

Los **tres primeros capítulos** establecen el marco conceptual de la investigación. El **Capítulo 1** aborda el fenómeno global del envejecimiento y las demencias. El **Capítulo 2** se centra específicamente en la enfermedad de Alzheimer, detallando su patofisiología, factores de riesgo y biomarcadores. El **Capítulo 3** introduce los fundamentos de la electrofisiología, la principal herramienta de análisis de este trabajo.

El **Capítulo 4** sirve de puente entre la teoría y la práctica. Describe el proyecto marco multidisciplinar en el que se inscribe esta tesis, detalla la contribución personal del autor, presenta los métodos generales comunes a todos los estudios (participantes, adquisición de datos, tarea, preprocesado...) y formula los objetivos específicos que guían la investigación.

Los **capítulos 5 al 11** constituyen el núcleo empírico de la tesis, presentando una serie de estudios interconectados:

- El **Capítulo 5 (Estudio 1)** inicia la parte empírica con una revisión exhaustiva de la literatura que establece el estado del arte sobre el uso de la electrofisiología como biomarcador del Alzheimer y sirve como base teórica para los estudios posteriores.
- Los **Capítulos 6 y 7** sientan las bases metodológicas. El **Capítulo 6 (Estudio 2)** realiza una caracterización detallada de la actividad MEG durante la tarea experimental, estableciendo los patrones neurofisiológicos de referencia. A continuación, el **Capítulo 7 (Estudio 3)** evalúa las diferencias individuales y la fiabilidad longitudinal en estas métricas, demostrando su consistencia como "huellas neurales" individuales y validando su uso como potenciales biomarcadores.
- Los **Capítulos 8, 9 y 10** se centran en el análisis de las diferencias entre grupos de riesgo de desarrollar Alzheimer. El **Capítulo 8 (Estudio 4)**, un estudio multidisciplinar, explora por primera vez la relación entre alteraciones oftalmológicas y la actividad MEG en grupos de alto riesgo, sugiriendo un patrón de hiperactivación temprana. El **Capítulo 9 (Estudio 5)** confirma esta hipótesis mediante un diseño confirmatorio y mejoras metodológicas clave. Finalmente, el **Capítulo 10 (Estudio 6)** expande estos hallazgos con un enfoque exploratorio, revelando la extensión de la hiperactivación a múltiples regiones cerebrales y fases de la tarea.
- El **Capítulo 11** presenta resultados preliminares de análisis adicionales en curso, explorando patrones de desincronización (ERD), conectividad funcional y cambios longitudinales, que señalan las direcciones futuras de la investigación.

El **capítulo 12**, la Discusión General, integra y sintetiza todos los hallazgos. Evalúa el cumplimiento de los objetivos, discute las implicaciones teóricas y clínicas de los resultados, reconoce las limitaciones del trabajo y propone líneas futuras de investigación.

Por último, el **capítulo 13** presenta, de forma muy breve, las conclusiones generales que se derivan de esta tesis, asociadas a cada objetivo.

Capítulo 1: Envejecimiento

1.1. Envejecimiento poblacional y datos demográficos

Quiero comenzar este capítulo introductorio poniendo en contexto el envejecimiento poblacional que estamos viviendo, uno de los grandes retos mundiales de esta generación. Este desafío constituye una de las justificaciones fundamentales para financiar proyectos científicos como el que da marco a esta tesis, por lo que considero importante dedicar al menos unas páginas a esta problemática.

Aunque el envejecimiento poblacional es un fenómeno ampliamente conocido y discutido, pocas veces nos detenemos a examinar las cifras concretas y sus implicaciones reales. Para escribir esta sección, he analizado datos actuales y proyecciones para 2050 en tres escalas geográficas: a nivel mundial, en la Unión Europea (UE) y en España. Debo admitir que, tras años investigando el envejecimiento, la dimensión real de la transformación demográfica que enfrentamos me ha sorprendido incluso a mí.

En las siguientes páginas presentaré primero los datos demográficos recopilados y después analizaré sus implicaciones. Para garantizar la comparabilidad entre los tres contextos geográficos, he trabajado directamente con las bases de datos originales de las organizaciones oficiales (ONU, Eurostat e INE), realizando mis propios cálculos en lugar de depender únicamente de informes publicados ([Eurostat, 2023](#); [Instituto Nacional de Estadística, 2023a, 2023b, 2023c](#); [United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division., 2024](#)). Los resultados se presentan en la Tabla 1.1.1.

	Población Total	Población mayor de 64 años	Población mayor de 79 años
Mundo - 2023	~8100 M. (ONU)	~810 M. (10.0%) - (ONU)	~160 M. (2.0%) - (ONU)
Mundo - Estimaciones 2050	~9700 M. (ONU)	~1600 M. (16.3%) - (ONU)	~450 M. (4.6%) - (ONU)
Unión Europea - 2023	~451 M. (ONU) ~451 M. (Eurostat)	~97 M. (21.6%) - (ONU) ~96 M. (21.2%) - (Eurostat)	~28 M. (6.2%) - (ONU) ~27 M. (6.0%) - (Eurostat)
Unión Europea - Estimaciones 2050	~421 M. (ONU) ~448 M. (Eurostat)	~130 M. (30.8%) - (ONU) ~130 M. (29.0%) - (Eurostat)	~50 M. (11.9%) - (ONU) ~49 M. (10.9%) - (Eurostat)
España - 2023	~48 M. (ONU) ~48 M. (Eurostat) ~48 M. (INE)	~9.9 M. (20.7%) - (ONU) ~9.7 M. (20.3%) - (Eurostat) ~9.7 M. (20.1%) - (INE)	~3 M. (6.2%) - (ONU) ~2.9 M. (6.1%) - (Eurostat) ~2.9 M. (6.0%) - (INE)
España - Estimaciones 2050	~45 M. (ONU) ~50 M. (Eurostat) ~55 M. (INE)	~16.2 M. (36.1%) - (ONU) ~16.5 M. (32.7%) - (Eurostat) ~16.6 M. (30.3%) - (INE)	~6.2 M. (13.9%) - (ONU) ~6.1 M. (12.1%) - (Eurostat) ~5.9 M. (10.8%) - (INE)

Tabla 1.1.1. Evolución de la estructura poblacional por edad (2023-2050)

Datos expresados en millones de habitantes (M.) y como porcentaje sobre la población total (%). Fuentes: ONU = Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de las Naciones Unidas, División de Población; Eurostat = Oficina Estadística de la Unión Europea; INE = Instituto Nacional de Estadística de España.

1.1.1. Población mundial

La población mundial estimada en 2023 alcanza los 8100 millones de personas, con 810 millones de mayores de 64 años (~10% del total), y 160 millones de mayores de 79 años (~2%). Las proyecciones para 2050 revelan un panorama radicalmente distinto: 9700 millones de habitantes totales, con 1600 millones de mayores de 64 años (~16%) y 450 millones de mayores de 79 años (~5%) ([United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division., 2024](#)).

Estas cifras implican que en apenas 25 años la población mayor de 64 años se duplicará, mientras que la mayor de 79 años casi se triplicará. Este cambio demográfico presenta un desafío para todas las sociedades, que deberán adaptarse a un ritmo de envejecimiento sin precedentes en la historia de la humanidad.

1.1.2. Unión Europea

La Unión Europea, con aproximadamente 451 millones de habitantes en 2023, ya presenta una estructura poblacional envejecida: 96-97 millones de personas mayores de 64 años (~21% del total) y 27-28 millones mayores de 79 años (~6%).

Las proyecciones para 2050 muestran cierta discrepancia entre organizaciones. Aunque la ONU y Eurostat coinciden en el número de personas mayores esperado (~130 millones mayores de 64 años y ~49-50 millones mayores de 79 años), difieren en la población total proyectada: 421 millones según la ONU frente a 448 millones según Eurostat. Esta diferencia se refleja en los porcentajes: los mayores de 64 años representarían el ~29% de la población según Eurostat, pero el ~31% según la ONU; para los mayores de 79 años, las cifras serían ~11% y ~12% respectivamente ([Eurostat, 2023](#); [United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division., 2024](#)).

Estos datos posicionan a la Unión Europea como una de las regiones más envejecidas del mundo. El incremento previsto es menor que en otras regiones: aproximadamente 35% más de mayores de 64 años y 80% más de mayores de 79 años, comparado con incrementos del ~100% y ~200% a nivel mundial. Sin embargo, debido a su población ya envejecida, la baja tasa de natalidad y el descenso poblacional proyectado, la UE mantendrá su posición entre las regiones con mayor proporción de personas mayores, solo superada por algunos países asiáticos como Japón o Corea del Sur.

La magnitud del fenómeno no tiene precedentes: en 2050, casi una de cada tres personas será mayor de 64 años, y una de cada diez mayor de 79. Estas proporciones plantearán desafíos fundamentales para las estructuras sociales y económicas europeas.

1.1.3. España

España merece atención especial, no solo por ser el país que ha financiado esta tesis doctoral, sino también por representar uno de los casos extremos de envejecimiento acelerado. Con 48 millones de habitantes en 2023, cuenta con aproximadamente 10 millones de mayores de 64 años (~20%) y 3 millones de mayores de 79 años (~6%).

Las proyecciones para 2050 muestran discrepancias aún mayores que en el caso europeo: la ONU prevé una reducción poblacional hasta 45 millones, Eurostat proyecta

un ligero aumento hasta 50 millones, mientras que el INE español estima un incremento significativo hasta 55 millones, probablemente por diferentes supuestos sobre inmigración y tasas de natalidad. A pesar de estas diferencias en población total, existe relativo consenso sobre el número de personas mayores: aproximadamente 16,5 millones mayores de 64 años y 6 millones mayores de 79 años. Esta combinación resulta en estimaciones de porcentajes relativos bastante diferentes: los mayores de 64 años representarían el ~30,3% según el INE, el ~32,7% según Eurostat y el ~36,1% según la ONU; para los mayores de 79 años, las cifras serían ~10,8%, ~12,1% y ~13,9% respectivamente ([Eurostat, 2023](#); [Instituto Nacional de Estadística, 2023a, 2023b, 2023c](#); [United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division., 2024](#)).

El caso español destaca por la singularidad temporal de su baby boom, que ocurrió entre 1958 y 1977, significativamente más tarde que en el resto de Europa occidental. Los primeros baby boomers españoles alcanzaron los 65 años en 2023, iniciando un período de envejecimiento acelerado que se extenderá durante las próximas dos décadas ([Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados \(Oficina C\), 2023](#); [Pérez Díaz et al., 2023](#)). Como resultado, el incremento previsto prácticamente duplica al de la UE: aproximadamente 65% más de mayores de 64 años y 100% más de mayores de 79 años.

España ya se encuentra entre los países más envejecidos del mundo. Actualmente ocupa el 16º puesto mundial en población mayor de 64 años en términos absolutos y el 19º en proporción poblacional. Para la población mayor de 79 años, las posiciones son aún más altas: 11º en términos absolutos y 9º en relativos. Las proyecciones de la ONU para 2050 revelan una transformación preocupante, especialmente en términos relativos. Mientras que en números absolutos España descenderá ligeramente (al 21º puesto para mayores de 64 años y al 16º para mayores de 79), en proporción poblacional ascenderá dramáticamente al 6º puesto mundial en ambos grupos de edad, sólo por detrás de Corea del Sur, Japón, Italia, y microestados como San Marino o Andorra ([United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division., 2024](#)).

Esta evolución sitúa a España entre los países más afectados por el envejecimiento poblacional, siendo uno de los primeros países en alcanzar proporciones donde más de un tercio de la población será mayor de 64 años, y aproximadamente una de cada siete personas mayores de 79 años.

1.2. Envejecimiento saludable

Como hemos visto, el envejecimiento poblacional es un fenómeno que afectará a prácticamente todos los países del mundo, y virtualmente a todos los países desarrollados. Por un lado, esto refleja nuestros éxitos como sociedad: la reducción de la mortalidad y el aumento de la esperanza de vida son un testimonio de los avances científicos y médicos logrados en el último siglo. Estos avances nos han abierto oportunidades únicas en la manera de vivir nuestras vidas, nuestras aspiraciones personales y las formas de relacionarnos unos con otros ([World Health Organization, 2015](#)).

Sin embargo, esta transición implicará un impacto considerable en prácticamente todos los aspectos de nuestra sociedad: desde los sistemas de salud y protección social

hasta los mercados laborales y la demanda de bienes y servicios, pasando por la sostenibilidad económica y las estructuras familiares que sustentan las relaciones intergeneracionales (Eurostat, 2020). En este contexto, la salud durante el envejecimiento emerge como un factor crítico que determinará no solo la calidad de vida individual, sino también la viabilidad de nuestros sistemas sociales y económicos.

Las personas mayores contribuyen a la sociedad de múltiples formas, pero el alcance de estas contribuciones depende de su estado de salud (World Health Organization, 2015). Una mejor salud en la vejez no solo mejora la probabilidad de una mayor satisfacción vital, sino que también reduce la carga sobre los sistemas sanitarios y las familias, y permite, si es necesario, prolongar la vida laboral activa.

A menudo pensamos que vivir más años significa vivir más años con buena salud, pero esto no es necesariamente así. Por ejemplo, si logramos que una enfermedad sea menos letal, pero sus síntomas y la discapacidad persisten, habremos conseguido una vida más larga, pero no más saludable. Hiroshi Nakajima, el director de la Organización Mundial de la Salud (OMS) hace casi treinta años, lo expresó con claridad: “Debemos reconocer que una mayor longevidad sin calidad de vida es un premio vacío; que la expectativa de salud es más importante que la esperanza de vida” (World Health Organization, 1998).

Pero ¿qué entendemos exactamente por salud en el contexto del envejecimiento? Hay varias dimensiones complementarias. La más obvia es la ausencia de enfermedad, aunque en el envejecimiento requiere algún tipo de cuantificación: cuánto de buena o mala salud se tiene, ya que la salud “plena” es poco común a partir de ciertas edades. La salud percibida se refiere a la valoración subjetiva que hace la persona de su propio estado de salud. La dimensión funcional, preferida generalmente por los investigadores por su medición más objetiva, se basa en la capacidad para realizar actividades cotidianas (Robine, 2021).

La OMS adopta esta perspectiva funcional al definir el envejecimiento saludable como “el proceso de desarrollar y mantener la capacidad funcional que permite el bienestar en la vejez”. La capacidad funcional es la combinación de habilidades físicas y mentales que permiten a una persona realizar actividades importantes para su vida diaria y alcanzar sus objetivos. Esta capacidad funcional viene determinada tanto por la capacidad intrínseca del individuo (incluyendo todas sus capacidades físicas y mentales) como por el entorno en el que vive (que puede facilitar o dificultar diferentes actividades) y las interacciones entre ambos (World Health Organization, 2020). Para evaluar el envejecimiento saludable existen diversas métricas:

Esperanza de vida sin discapacidad (HLY, del inglés “*Healthy Life Years*”): Mide el número promedio de años que una persona puede esperar vivir sin limitaciones funcionales. Se calcula mediante encuestas que preguntan sobre dificultades para realizar actividades diarias, restando de la esperanza de vida total aquellos años durante los que las personas reportan un grado significativo de limitaciones funcionales (Robine et al., 2003). Este índice es el más utilizado en la Unión Europea, donde se calcula en base al GALI (del inglés “*Global Activity Limitation Indicator*”), que formula una pregunta simple: “¿Tiene usted limitaciones, desde hace al menos seis meses, para realizar actividades que las personas suelen hacer, debido a problemas de salud?”. Las respuestas posibles son “ninguna limitación”, “limitación leve” o “limitación severa”, considerándose en buena salud funcional solo a quienes responden la primera opción.

Esperanza de vida ajustada por salud (“HALE”, del inglés “*Health-Adjusted Life Expectancy*”): Estima cuántos años en promedio puede esperar vivir una persona con buena salud. La diferencia clave con el HLY es el método de cálculo: mientras el HLY usa encuestas directas donde las personas reportan si tienen o no limitaciones (binario: con o sin discapacidad), el HALE asigna diferentes “pesos” a los años vividos según la gravedad de las condiciones de salud. Para ello, utiliza modelos complejos que combinan datos epidemiológicos de mortalidad (esperanza de vida) y morbilidad (enfermedades y discapacidades) de toda la población, ajustando los años que se descuentan de la esperanza de vida según el impacto y duración de las distintas condiciones médicas. Esto hace que HALE sea sensible a cambios en la salud poblacional a lo largo del tiempo y a diferencias entre países. La OMS utiliza más el HALE, ya que permite comparaciones más fiables entre países con diferentes sistemas de salud y niveles de desarrollo, y puede calcularse incluso en países donde no se realizan encuestas de salud frecuentes ([Mathers et al., 2004](#)).

Los datos revelan una tendencia preocupante tanto en Europa como en España. Según Eurostat, mientras la esperanza de vida media en la Unión Europea aumentó de 78.3 a 80.6 años entre 2004 y 2022, la esperanza de vida sin discapacidad (HLY) decrece levemente de 62.9 a 62.6 años. España muestra un patrón aún más pronunciado: la esperanza de vida creció de 80.4 a 83.2 años, pero el HLY disminuyó de 62.7 a 61.2 años en el mismo periodo ([Eurostat, 2024a, 2024b](#)). Los datos de la OMS para España utilizando la esperanza de vida ajustada por salud (HALE) confirman la divergencia entre longevidad y salud. Entre 2000 y 2021, la esperanza de vida aumentó un ~4.6% (de 79.1 a 82.7 años). En este caso, el HALE no disminuye en dicho periodo, pero crece menos, un ~3.2% (de 68.9 a 71.1 años). Esta diferencia significa que estamos ganando años de vida a un ritmo considerablemente mayor (un ~43.8% mayor) que años de vida saludable ([World Health Organization, 2024b](#)).

Estos datos evidencian uno de los mayores desafíos sanitarios de nuestro tiempo: aunque hemos logrado aumentar significativamente la longevidad, no hemos conseguido mantener la salud durante esos años adicionales de vida. En respuesta, la OMS declaró el periodo 2021-2030 como la “Década del Envejecimiento Saludable” ([World Health Organization, 2020](#)). Esta iniciativa, fundamentada en el “Plan de Acción Internacional de Madrid sobre el Envejecimiento” ([United Nations, 2002](#)) y alineada con la “Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible” ([United Nations, 2015](#)), busca coordinar un esfuerzo global desde una perspectiva integral, promoviendo la colaboración entre gobiernos, científicos, profesionales sanitarios y sociedad civil.

La investigación en envejecimiento saludable constituye un pilar fundamental de este plan. La OMS establece como prioridades la recopilación sistemática de datos, la identificación de lagunas en el conocimiento actual, la generación de investigación con impacto social y el desarrollo de métodos para monitorizar ese impacto. Crucialmente, la organización enfatiza que estos objetivos solo podrán alcanzarse mediante la colaboración activa entre redes de investigación interdisciplinarias, reconociendo que ninguna disciplina o metodología aislada puede abordar la complejidad del envejecimiento ([World Health Organization, 2020](#)).

1.3. Patologías relacionadas con el envejecimiento

Tras los datos anteriores, surge otra pregunta crucial: ¿qué patologías específicas son las responsables de esos años “perdidos” de vida saludable? Para responder a esta pregunta, los investigadores utilizan una métrica complementaria a las ya mencionadas: los años vividos con discapacidad (YLDs, del inglés “*Years Lived with Disability*”). Esta medida cuantifica el impacto total de cada enfermedad sumando todos los años que las personas de una población viven con las limitaciones que causa esa patología específica, ponderados según su severidad. Según datos de la OMS para España, en 2021, las condiciones que causaron más años vividos con discapacidad en la población mayor de 70 años fueron ([World Health Organization, 2024a](#)):

Enfermedades musculoesqueléticas: encabezan la lista con ~325,000 años de vida con discapacidad (YLDs). Más de la mitad corresponde al dolor de espalda y cuello (~178,000 YLDs), seguido por la osteoartritis (~103,000 YLDs). El resto se distribuye entre artritis reumatoide, gota y otras condiciones musculoesqueléticas.

Enfermedades de los órganos sensoriales: ocupan el segundo lugar con ~286,000 YLDs. La pérdida de audición es la condición predominante (~162,000 YLDs), mientras que los problemas visuales, incluyendo errores refractivos no corregidos, cataratas, degeneración macular y glaucoma, suman ~107,000 YLDs. Otras enfermedades de órganos sensoriales representan los YLDs restantes.

Enfermedades cardiovasculares: representan ~203,000 YLDs, donde el ictus destaca como la condición individual más impactante (~66,000 YLDs), seguido por la enfermedad isquémica, hipertensiva y reumática del corazón. Otras enfermedades circulatorias contribuyen con ~101,000 YLDs.

Condiciones neurológicas: suman ~197,000 YLDs, dominadas abrumadoramente por las demencias, que con ~136,000 YLDs representan casi el 70% de esta categoría. El Parkinson, las migrañas, la epilepsia, los dolores de cabeza, la esclerosis múltiple y otras condiciones neurológicas completan el grupo.

Diabetes mellitus: completa las cinco principales causas con ~176,000 YLDs.

De todas estas condiciones, las que individualmente causan más YLDs son el dolor de espalda y cuello, la diabetes mellitus, la pérdida de audición, las demencias, la osteoartritis y el ictus. Sin embargo, estos números cuentan solo parte de la historia. La realidad es que no todas las discapacidades son iguales. La mayoría de estas patologías, por limitantes que sean, permiten preservar lo esencial: la capacidad de tomar decisiones y conservar cierto grado de autonomía. Una persona con artritis severa puede necesitar ayuda para abrir un frasco, pero puede decidir qué comer ([Khoo et al., 2023](#)). Alguien con pérdida auditiva enfrenta barreras de comunicación frustrantes, pero mantiene su independencia cognitiva ([Henderson et al., 2025](#)). Incluso la diabetes, con todas sus complicaciones, se puede manejar con disciplina y apoyo médico ([Freeman-Hildreth et al., 2024](#)).

Dos condiciones rompen este patrón. El ictus puede ser devastador en su inmediatez: una persona puede perder súbitamente la capacidad de hablar, moverse o incluso tragar. La recuperación es impredecible, algunos pacientes recuperan funciones significativas con rehabilitación intensiva, mientras otros quedan con secuelas permanentes que transforman cada aspecto de su vida diaria ([Månsson et al., 2024](#)).

Las demencias, sin embargo, representan una tragedia de naturaleza diferente. No golpean de forma súbita, sino que erosionan gradualmente todo lo que define a una persona: memoria, lenguaje, orientación, juicio. A diferencia de otras patologías donde el "yo" permanece intacto dentro de un cuerpo limitado, las demencias destruyen ese "yo" mismo, dejando a familiares y cuidadores enfrentando la dolorosa paradoja de cuidar a alguien que ya no es quien solían conocer. Esta carga emocional, sumada a las demandas prácticas de una supervisión que evoluciona hacia la dependencia total, convierte a las demencias en una de las experiencias más desafiantes tanto para los pacientes como para sus seres queridos ([Kitwood & Bredin, 1992](#); [T. A. Tran et al., 2025](#)).

Es precisamente esta combinación de alta prevalencia, impacto devastador y naturaleza progresiva lo que hace de las demencias un foco crítico de investigación. Esta tesis doctoral se enfoca en las demencias, especialmente en la Enfermedad de Alzheimer, por lo que la siguiente sección está dedicada a explicarlas en detalle.

1.4. Demencia

1.4.1. Prevalencia y datos demográficos

Tras examinar el panorama general del envejecimiento poblacional, es crucial entender la magnitud específica del desafío que representan las demencias. Antes de adentrarnos en las cifras, conviene aclarar dos conceptos epidemiológicos fundamentales: la prevalencia se refiere al número total de personas que viven con demencia en un momento determinado, mientras que la incidencia mide únicamente los casos nuevos que aparecen durante un período específico. Esta distinción cobra especial relevancia en el contexto del envejecimiento poblacional por una doble razón: cuando la esperanza de vida aumenta, no solo más personas alcanzan las edades de mayor riesgo para desarrollar demencia (aumentando así la incidencia), sino que además quienes la desarrollan viven más tiempo con la enfermedad. Este doble efecto multiplica el impacto sobre la prevalencia de manera desproporcionada.

Los números reflejan esta realidad de forma contundente. En 2019, aproximadamente 57.4 millones de personas vivían con demencia en todo el mundo (50.4-65.1 millones, IC al 95 %). Si esta cifra ya resulta impactante, las proyecciones para 2050 son aún más preocupantes, con una estimación de 152.8 millones de afectados (130.8-175.9 millones, IC al 95 %). Estamos hablando de que el número de personas con demencia prácticamente se triplique en apenas tres décadas (Figura 1.4.1.A). ¿Por qué este crecimiento tan dramático? La respuesta está en la naturaleza misma de la demencia: su prevalencia no aumenta de forma lineal con la edad, sino exponencialmente. A partir de los 65 años, la prevalencia se duplica aproximadamente cada cinco años (Figura 1.4.1.B). Si combinamos este patrón exponencial con el envejecimiento poblacional que analizamos anteriormente, las proyecciones cobran sentido ([Nichols et al., 2022](#)).

Un aspecto demográfico que merece atención especial es la marcada diferencia en la prevalencia entre hombres y mujeres. Por cada hombre con demencia, hay ~1.69 mujeres afectadas. Algunos investigadores han propuesto que podrían tener una mayor vulnerabilidad biológica, posiblemente relacionada con cambios hormonales tras la

menopausia. Otros apuntan a factores sociales, como diferencias históricas en el acceso a la educación que podrían afectar la reserva cognitiva (Huque et al., 2021).

Sin embargo, hay otra explicación plausible puramente demográfica. Las mujeres tienen una mayor esperanza de vida, lo que incrementa el número de mujeres que alcanzan edades avanzadas, donde el riesgo de demencia es mucho mayor. Además, las mujeres diagnosticadas con demencia tienden a vivir más tiempo con la enfermedad que los hombres, con una media de 3.7 años frente a 2.3 años, lo que contribuye a un mayor número de mujeres con demencia en un momento dado (Dhana et al., 2022). El hecho de que distintos estudios encuentren tasas de incidencia similares entre hombres y mujeres de edad similar, o incluso mayores en hombres, apoya más una explicación demográfica para las diferencias en prevalencia que la hipótesis de un riesgo intrínsecamente mayor en las mujeres (Shang et al., 2023).

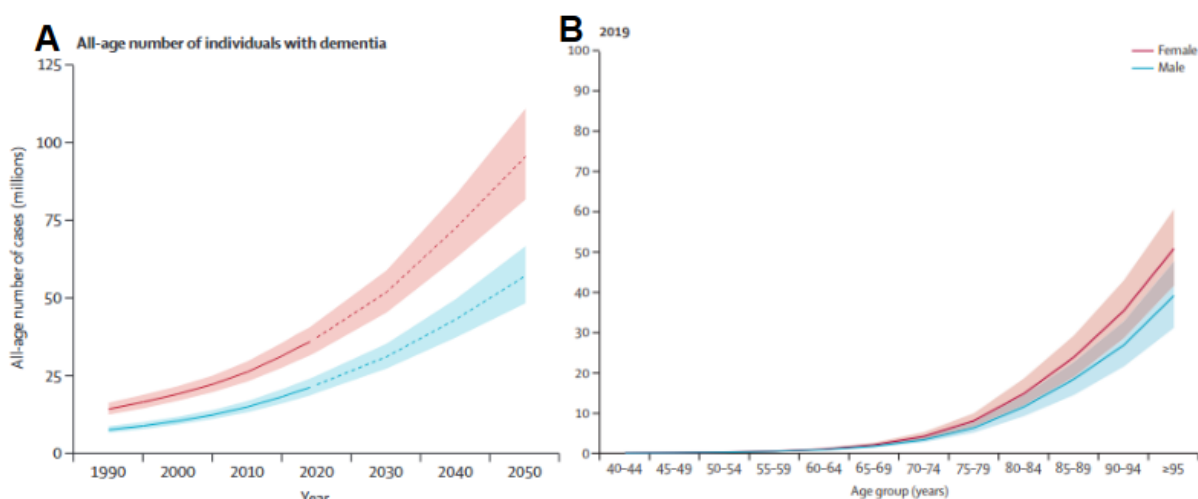


Figura 1.4.1. Evolución y prevalencia mundial de la demencia por edad y sexo

(A) Número estimado de personas con demencia a nivel global (en millones) desde 1990 hasta 2019, con proyecciones hasta 2050, desglosado por sexo. (B) Prevalencia de la demencia en 2019 por grupo de edad y sexo, mostrando un aumento exponencial en edades avanzadas y una mayor prevalencia en mujeres. Las áreas sombreadas representan el intervalo de confianza al 95 %. Figura adaptada de Nichols et al., (2022).

1.4.2. Un desafío global en salud pública

Los datos que hemos revisado dejan claro que las demencias representan uno de los mayores desafíos de nuestro tiempo, y que este problema solo se intensificará con el envejecimiento poblacional. Aunque estas conclusiones puedan parecer evidentes para quienes trabajan en el campo, considero fundamental haberlas cuantificado y contextualizado para comprender verdaderamente la magnitud del reto al que nos enfrentamos como sociedad.

Esta realidad no ha pasado desapercibida para los organismos de salud pública. A nivel mundial, la OMS lanzó en 2016 el “Plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia (2017-2025)”. En España, el Ministerio de Sanidad desarrolló el “Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023)”. Ambos documentos comparten una visión similar: reconocen que ninguna institución o disciplina puede abordar este problema en solitario. Al igual que el informe sobre la Década de Envejecimiento Saludable, estos planes enfatizan la necesidad de enfoques multidisciplinares que integren los esfuerzos de gobiernos, investigadores, profesionales sanitarios y la sociedad civil (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España, 2019; World Health Organization, 2017).

1.4.3. ¿Qué es la demencia?

Llegados a este punto, es fundamental preguntarnos: ¿qué es exactamente la demencia? Es necesario entender que la demencia no es una enfermedad específica ni un conjunto de enfermedades con una causa común, sino que se define como síndrome. En medicina, el término síndrome se utiliza para hacer referencia a un conjunto de signos y síntomas que ocurren juntos y caracterizan una determinada condición clínica, incluso si no se conoce su causa biológica o si puede deberse a múltiples causas ([Calvo et al., 2003](#)). En este caso particular, esto significa que "demencia" es un término paraguas que agrupa un conjunto de síntomas relativamente similares que pueden tener causas biológicas subyacentes muy distintas entre sí.

El uso de este término ha evolucionado considerablemente a lo largo de la historia. Originalmente se utilizaba para describir multitud de trastornos mentales distintos, como la esquizofrenia, que inicialmente se denominaba "dementia praecox" (demencia precoz) para distinguirla de la demencia senil asociada con la edad ([Berrios, 1987](#); [Pacheco Palha & Esteves, 1997](#)). El diagnóstico de demencia senil era común en España hasta hace relativamente poco, y muchas personas de cierta edad todavía creen que es una categoría diagnóstica propia, diferente del Alzheimer. La realidad es que "demencia senil" es un término clínico obsoleto que se utilizaba antes de que se desarrollaran diagnósticos más específicos.

Hoy en día, el término demencia tiene un significado mucho más preciso y se reserva para describir un síndrome caracterizado por la pérdida progresiva y severa de las habilidades cognitivas que interfiere significativamente con la capacidad de una persona para realizar sus actividades cotidianas, y, en general, está asociada al envejecimiento ([Dickerson & Atri, 2014](#)).

1.4.4. Tipos de demencias

Las causas de este síndrome son variadas, lo que complica la diferenciación clínica entre distintas demencias, especialmente en estadios tempranos. Aun así, en general se distinguen varios tipos principales para orientar el diagnóstico clínico:

Enfermedad de Alzheimer: Aunque es una de las demencias más comunes y estudiadas, el conocimiento sobre su etiología (causas) y patofisiología (procesos patológicos) sigue siendo limitado debido a su complejidad. Fisiológicamente, se caracteriza por la acumulación de placas de proteína beta-amiloide ($A\beta$) y ovillos de proteína tau hiperfosforilada. Los primeros síntomas suelen incluir dificultad para aprender y retener nueva información, acompañada de problemas de lenguaje, desorientación temporal y espacial, dificultades para planificar o resolver problemas, y cambios en el estado de ánimo ([J. Cai et al., 2025](#)).

Demencia Vascular: Está directamente relacionada con el daño cerebral causado por problemas en el flujo sanguíneo. Puede ocurrir tras un ictus, microinfartos, hemorragias cerebrales, o por enfermedades que afectan los pequeños vasos sanguíneos del cerebro. Los síntomas varían considerablemente según las áreas cerebrales afectadas ([S. Ng et al., 2025](#)).

Demencia de cuerpos de Lewy: Fisiológicamente, se distingue por la acumulación de proteínas alfa-sinucleína en el cerebro, conocidas como cuerpos de Lewy. Aunque comparte algunos síntomas con el Alzheimer, como pérdida de memoria, dificultades

cognitivas y cambios en el estado de ánimo, presenta características específicas que facilitan su diferenciación: alucinaciones visuales, fluctuaciones importantes en el estado de alerta, síntomas parkinsonianos, problemas en el procesamiento visual-espacial, y trastornos de conducta durante el sueño REM ([Menšíková et al., 2022](#)).

Demencia frontotemporal: Fisiológicamente, se caracteriza por la degeneración específica de los lóbulos frontal y temporal del cerebro. En las primeras etapas presenta dos tipos principales de manifestación. En el primero, predominan cambios profundos en la personalidad y el comportamiento: desinhibición, conductas impulsivas, pérdida de empatía e interés, más drásticos que en otros tipos de demencia. En el segundo, el lenguaje es la capacidad más afectada, con problemas en la expresión y comprensión verbal ([Antonioni et al., 2023](#)).

Demencias menos comunes: Este grupo incluye demencias asociadas a otras enfermedades, como la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, la enfermedad de Huntington, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Estas demencias presentan gran diversidad en síntomas, progresión y causas ([Emmady et al., 2025](#)).

1.4.5. Demencia mixta: la realidad clínica

En la práctica clínica, los tipos de demencia raramente se presentan como categorías completamente separadas. Con frecuencia, las características biológicas que en teoría corresponden a un tipo específico se manifiestan en combinación en un mismo paciente, en mayor o menor grado. Además, algunas de estas características aparecen incluso en personas cognitivamente sanas, lo que sugiere que los procesos patológicos subyacentes a las demencias pueden expresarse a lo largo de un espectro continuo. La sintomatología también es muy variable: además de los numerosos síntomas compartidos entre distintos tipos de demencias, un porcentaje importante de pacientes con un diagnóstico concreto presenta manifestaciones atípicas.

Esta complejidad diagnóstica queda claramente reflejada en los datos del sistema Medicare de Estados Unidos. Entre 2011 y 2013, el 14.4% de los 21.6 millones de beneficiarios del sistema “*fee-for-service*” (alrededor de 3 millones de personas) recibió algún tipo de tratamiento por demencia. Aunque el diagnóstico más común fue la enfermedad de Alzheimer (43.5%), seguida de la demencia vascular (14.5%), la demencia de cuerpos de Lewy (5.4%) y la demencia frontotemporal (1%), lo verdaderamente revelador es la prevalencia de diagnósticos mixtos o inespecíficos.

La etiqueta de “Demencia no especificada” apareció en el 92.9% de los registros: en un 46.1% como único diagnóstico y en el 46.8% restante junto a otros diagnósticos. La combinación entre distintos tipos de demencia fue también frecuente. Como resultado, los diagnósticos “puros” fueron excepcionales: incluso el Alzheimer como diagnóstico aislado representó únicamente el 4.5% de los casos (Tabla 1.4.1). Estos datos sugieren que la demencia mixta, más que la excepción, podría ser la norma en la práctica clínica ([R. A. Goodman et al., 2016](#)).

Top 10 Subtipos diagnósticos de demencia		Frecuencia	Porcentaje
NOS	(No especificada)	1,432,753	46.1
AD/NOS	(Alzheimer/No especificada)	902,727	29.0
AD/VD/NOS	(Alzheimer/Vascular/No especificada)	195,499	6.3
VD/NOS	(Vascular/No especificada)	156,422	5.0
AD	(Alzheimer únicamente)	139,833	4.5
LBD/NOS	(Lewy/No especificada)	64,338	2.1
AD/LBD/NOS	(Alzheimer/Lewy/No especificada)	62,345	2.0
VD	(Vascular únicamente)	52,575	1.7
AD/VD/LBD/NOS	(Alzheimer/Vascular/Lewy/No especificada)	17,041	0.6
AD/FTD/NOS	(Alzheimer/Frontotemporal/No especificada)	10,523	0.3

Tabla 1.4.1. Prevalencia de subtipos diagnósticos de demencia

Prevalencia de diagnósticos de demencia individuales y combinado, destacando la frecuencia de casos con etiquetas múltiples o no especificadas, en el sistema Medicare de EE.UU. (2011-2013). Fuente: R. A. Goodman et al. (2016).

1.4.6. Características fisiopatológicas de la demencia

Las demencias presentan diversas características fisiopatológicas cerebrales que varían en su especificidad y distribución. Mientras algunas son compartidas entre diferentes tipos de demencia, otras se asocian más fuertemente a diagnósticos específicos. Sin embargo, la investigación actual revela que incluso estas características "distintivas" pueden aparecer en otras demencias e incluso en personas cognitivamente sanas, aunque generalmente en menor medida. Comprender estas características será fundamental para interpretar, en capítulos posteriores, las posibles bases biológicas de las alteraciones.

Placas de beta amiloide (A β): Son depósitos extracelulares de proteína A β que se acumulan en el cerebro. Los péptidos A β se producen de manera natural en el cerebro, pero cuando fragmentos de A β no son eliminados correctamente, se agrupan formando estructuras compactas. Estas placas constituyen uno de los sellos distintivos del Alzheimer, donde aparecen en grandes cantidades en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, también se encuentran en muchas personas cognitivamente sanas (Rodríguez et al., 2009), en más de la mitad de los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy (Jellinger & Attems, 2008) y en numerosos casos de demencia vascular (Attems & Jellinger, 2014).

Ovillos neurofibrilares: Se trata de acumulaciones anormales de proteína tau hiperfosforilada que se depositan en el interior de las neuronas. En condiciones normales, la proteína tau ayuda a mantener la estructura interna de las neuronas, pero cuando se modifica químicamente (hiperfosforila), pierde su función y forma ovillos si no es eliminada correctamente. Junto con las placas de A β , estos ovillos constituyen una característica distintiva del Alzheimer, aunque también aparecen en algunas demencias frontotemporales, las llamadas taupatías (X. Zhang et al., 2024) y, en menor medida, en la demencia con cuerpos de Lewy (Jellinger & Attems, 2008) y en la demencia vascular (Attems & Jellinger, 2014). Pueden encontrarse en personas mayores sanas, aunque generalmente en menor cantidad (Marx et al., 2022).

Daño vascular: Comprende alteraciones en los vasos cerebrales que comprometen el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno y nutrientes. El espectro abarca desde grandes infartos cerebrales (ictus) hasta microinfartos, microhemorragias y cambios microscópicos en la estructura de los vasos sanguíneos. Es la característica definitoria de la demencia vascular, pero también está presente en el Alzheimer, donde podría ser clave en su progresión ([Attems & Jellinger, 2014](#)). El envejecimiento normal también conlleva daño vascular, que aumenta gradualmente con la edad, pero su extensión es generalmente menor que en las demencias ([Zimmerman et al., 2021](#)).

Cuerpos de Lewy: Son agregados anormales de proteínas, principalmente alfa-sinucleína mal plegada, que se acumulan dentro de las neuronas. La alfa-sinucleína normalmente participa en la función sináptica, pero cuando su estructura se altera y no es eliminada, tiende a agregarse. Caracterizan la demencia con cuerpos de Lewy y el Parkinson, aunque su distribución cerebral difiere entre ambas. Estos agregados también aparecen en aproximadamente el 50% de cerebros con Alzheimer y en el 20-30% de personas mayores sin deterioro cognitivo, aunque en menor cantidad y extensión ([Jellinger, 2004](#)).

Atrofia cerebral y ensanchamiento ventricular: La atrofia cerebral consiste en la reducción del volumen y peso del cerebro por pérdida progresiva de sinapsis y neuronas. Los giros cerebrales se estrechan y los surcos se ensanchan, pudiendo reducirse el peso cerebral hasta un 20-30% en casos avanzados ([Etty & Jean-Paul, 2014](#)). Está presente en todas las demencias con patrones característicos: más prominente en regiones temporales e hipocampo en Alzheimer, focalizada en lóbulos frontales y temporales en demencia frontotemporal, y más difusa en demencia vascular. Aunque cierto grado de atrofia ocurre con el envejecimiento normal ([Taki et al., 2011](#)), la tasa de pérdida anual es mucho mayor en demencias ([Thompson et al., 2003](#)). Paradójicamente, hasta un 10% de pacientes con demencia avanzada muestran poca atrofia comparado con otras personas de su misma edad, mientras que personas sin deterioro cognitivo pueden presentar una atrofia considerable ([Etty & Jean-Paul, 2014](#)). El ensanchamiento ventricular acompaña directamente a la atrofia, aumentando el volumen de los ventrículos desde 7-10 cm³ en adultos jóvenes hasta más de 50 cm³ en demencia avanzada ([Etty & Jean-Paul, 2014](#)), aunque también aumenta con el envejecimiento normal a una tasa del 1-3% anual ([Fujita et al., 2023](#)).

Desmielinización y pérdida de materia blanca: La desmielinización es la degradación de la mielina, la sustancia que recubre y aísla los axones neuronales, facilitando la transmisión rápida de impulsos nerviosos. Este proceso, junto con la degeneración axonal, altera la integridad de la materia blanca cerebral, afectando las conexiones entre regiones. En la demencia vascular, la patología de materia blanca es particularmente severa y se asocia directamente con daño isquémico de pequeños vasos ([Wardlaw et al., 2019](#)). En el Alzheimer suele afectar principalmente circuitos límbicos y conexiones corticales asociativas ([Nasrabadhy et al., 2018](#)), en la frontotemporal las conexiones frontotemporales ([Mahoney et al., 2014](#)), y en la demencia con cuerpos de Lewy conexiones cortico-subcorticales específicas ([Nedelska et al., 2015](#)). La pérdida de integridad también ocurre en el envejecimiento normal, aunque en menor medida ([Giorgio et al., 2010](#)).

Glía reactiva e inflamación cerebral: La activación glial involucra cambios morfológicos y funcionales en células gliales (principalmente astrocitos y microglía) que

adoptan un estado reactivo ante daños del sistema nervioso. En condiciones normales, la microglía actúa como el sistema inmune del cerebro, mientras que los astrocitos proporcionan soporte metabólico y estructural a las neuronas. Al activarse, estas células aumentan de tamaño, cambian su morfología y liberan factores inflamatorios, proceso conocido como neuroinflamación. En el Alzheimer, la microglía activada se concentra alrededor de las placas de A β , con efectos tanto protectores (eliminación de A β) como nocivos (liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias). En la demencia vascular ocurre principalmente alrededor de las lesiones vasculares, mientras que en otras demencias coincide con la distribución de depósitos proteicos característicos (Bright et al., 2019; Heneka et al., 2015; Iadecola, 2013; Surendranathan et al., 2018). De hecho, la activación microglial y la neuroinflamación constituyen procesos centrales no solo en las demencias sino también en el envejecimiento normal, donde forman parte del fenómeno conocido como "inflammaging" que subyace a muchas alteraciones relacionadas con la edad (Franceschi & Campisi, 2014).

Estrés oxidativo: Es el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante celular. En condiciones normales, las células mantienen un equilibrio mediante sistemas de defensa antioxidante que neutralizan los radicales libres generados durante el metabolismo. Si estos ROS no se eliminan correctamente, provocan daño oxidativo en proteínas, lípidos y ADN celular. Las neuronas son especialmente vulnerables a este daño por su alta demanda energética y limitada capacidad regenerativa. En el Alzheimer, el A β induce producción de ROS, cuyo daño oxidativo potencia la formación de ovillos neurofibrilares (Butterfield & Halliwell, 2019). En la demencia vascular, la hipoxia-isquemia desencadena cascadas oxidativas que amplifican el daño (Q. Chen et al., 2018), mientras que en la demencia con cuerpos de Lewy el estrés oxidativo favorece la agregación de alfa-sinucleína (Mao, 2013). El estrés oxidativo constituye uno de los mecanismos fundamentales del envejecimiento, resultado de la acumulación progresiva de daños y el deterioro de los sistemas antioxidantes con la edad (Liguori et al., 2018).

Pérdida de sinapsis y conectividad neuronal: Consiste en la disminución del número y función de las conexiones entre neuronas, junto con la degradación de las vías neuronales. Estas alteraciones ocurren más rápidamente que la muerte neuronal y preceden a otros cambios estructurales visibles. En el Alzheimer, la densidad sináptica puede reducirse un 35-55% en regiones como el hipocampo, relacionándose fuertemente con el deterioro cognitivo (Scheff et al., 2006a). En la demencia vascular afecta zonas con daño isquémico, en la frontotemporal las regiones frontal y temporal, y en la demencia con cuerpos de Lewy se vincula con la acumulación de alfa-sinucleína (Henstridge et al., 2016). El envejecimiento normal también conlleva pérdida sináptica, pero más lenta y limitada (Morrison & Baxter, 2012).

Disrupción de la homeostasis neuronal y el balance excitación/inhibición: Se refiere a la alteración del equilibrio entre señales excitatorias e inhibitorias que regula la actividad cerebral. En condiciones normales, este balance finamente ajustado permite la comunicación neuronal y depende del correcto funcionamiento de los sistemas de neurotransmisores y las interneuronas que modulan los circuitos. En las demencias, este equilibrio se altera de manera característica: el Alzheimer muestra hiperexcitabilidad, particularmente marcada en el hipocampo y corteza entorrinal (Palop & Mucke, 2016), mientras que patrones similares de disrupción aparecen en otros tipos de demencia (Giustiniani et al., 2022). El envejecimiento normal también conlleva una

pérdida progresiva de este balance, aunque las alteraciones son menos severas que en las demencias ([Rozycka & Liguz-Leczmar, 2017](#)).

Otras características fisiopatológicas: Entre otros mecanismos relevantes destacan las alteraciones en sistemas de neurotransmisores, como el déficit colinérgico pronunciado en Alzheimer y las alteraciones dopaminérgicas en demencia con cuerpos de Lewy, que explican parte de la sintomatología específica ([Ransmayr et al., 2001](#); [Terry & Buccafusco, 2003](#)). La disfunción de la barrera hematoencefálica crea un ciclo vicioso con la neuroinflamación, donde cada proceso exacerba al otro ([Sweeney, Sagare, et al., 2018](#)). Otros agregados proteicos, como los depósitos de TDP-43, aparecen en ciertas demencias frontotemporales y en el 20-50% de casos de Alzheimer avanzado ([Nelson et al., 2019](#)).

Esta complejidad fisiopatológica subraya que las demencias no son entidades monolíticas sino síndromes con múltiples mecanismos superpuestos, lo que explica tanto la heterogeneidad clínica como los desafíos en su diagnóstico y tratamiento.

1.5. Demencia y envejecimiento

Ninguna de las manifestaciones fisiopatológicas descritas en el apartado anterior es exclusiva de un único tipo de demencia. De hecho, todas ellas aparecen en algún grado, durante el envejecimiento biológico "normal". En las demencias, estas manifestaciones varían en su patrón específico e intensidad, pero no existe un umbral biológico claro que separe el envejecimiento normal del patológico. El diagnóstico se basa fundamentalmente en síntomas clínicos, lo que genera aparentes paradojas: personas cognitivamente sanas con niveles elevados de biomarcadores patológicos, y pacientes en fases iniciales del proceso de demencia que muestran niveles sorprendentemente bajos de marcadores supuestamente característicos de su patología. Esta variabilidad plantea una pregunta fundamental: ¿existen mecanismos biológicos comunes que expliquen tanto el envejecimiento normal como su posible evolución hacia estados patológicos?

Para responder, necesitamos comprender qué es realmente el envejecimiento. Intuitivamente, todos lo reconocemos: el paso del tiempo conlleva cambios progresivos en el organismo, que en edades avanzadas se manifiestan como problemas de salud. Pero, ¿por qué ocurre exactamente? ¿Qué mecanismos biológicos lo producen?

La literatura científica actual ha identificado diez características fundamentales del envejecimiento biológico a nivel molecular ([J. Guo et al., 2022](#)). Estas características no operan de forma aislada, sino que están profundamente entrelazadas, generando complejos efectos de retroalimentación que amplifican el proceso. Para facilitar su comprensión, las he agrupado en tres categorías conceptuales. Esta organización es una clasificación pedagógica propia, no un consenso científico establecido, pero considero que ayuda a entender mejor cómo estos mecanismos se relacionan entre sí.

1.5.1. Causas primarias

La primera categoría agrupa lo que denomino causas primarias: procesos que ocurrirían inevitablemente con el paso del tiempo, incluso bajo condiciones ideales y sin la influencia directa de otras características del envejecimiento. Aunque estos procesos basales sucederían igualmente, su progresión puede ser dramáticamente acelerada por

su interacción con otros factores. Esta categoría incluye dos mecanismos fundamentales: la inestabilidad genómica y la disfunción mitocondrial.

Inestabilidad genómica: Se refiere a la tendencia del genoma a acumular daño con el tiempo. Cierta nivel de daño es inherente al funcionamiento celular normal, pero factores como el estrés oxidativo lo aceleran significativamente. El deterioro progresivo del ADN provoca disfunción creciente de los procesos celulares, pudiendo llevar a la atrofia o muerte celular (Moskalev et al., 2013; Vijg et al., 2017). Este daño genómico genera bucles de retroalimentación perjudiciales: incrementa el estrés oxidativo (Rowe et al., 2008), favorece la acumulación de A β (H. Das et al., 2021) y promueve la hiperfosforilación de tau (Iijima-Ando et al., 2010). Cuando es extenso, la pérdida celular resultante contribuye directamente a la atrofia cortical, el ensanchamiento ventricular y el daño vascular característicos de las demencias (Kandel et al., 2000).

Disfunción mitocondrial: Las mitocondrias generan la energía celular y poseen su propio ADN, que resulta especialmente vulnerable por su proximidad a los sitios de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y sus limitados mecanismos de reparación comparados con el ADN nuclear. Con el tiempo, las mitocondrias acumulan mutaciones y pierden eficiencia, alterando el metabolismo celular (Wallace, 2005). Las mitocondrias dañadas producen cantidades excesivas de ROS, convirtiéndose en motores principales del estrés oxidativo (Indo et al., 2007). Este estrés daña el ADN nuclear, las proteínas y los lípidos, afectando la inestabilidad genómica, la proteostasis y la autofagia (Finkel & Holbrook, 2000). Además, liberan señales moleculares como fragmentos de ADN mitocondrial que activan procesos inflamatorios (Marchi et al., 2023). Aunque las células emplean la mitofagia para eliminar selectivamente las mitocondrias dañadas, este proceso de control de calidad no puede compensar completamente el daño acumulado. Con la edad, la propia mitofagia pierde eficiencia, acelerando la acumulación de disfunción mitocondrial.

1.5.2. Mecanismos intrínsecos de respuesta al daño

La segunda categoría agrupa mecanismos que el organismo ha desarrollado evolutivamente para limitar el daño celular. Paradójicamente, aunque su función inicial es protectora, con el tiempo estos mismos mecanismos generan efectos acumulativos que contribuyen al envejecimiento. Esta categoría incluye el acortamiento de los telómeros y la senescencia celular.

Acortamiento de los telómeros: Los telómeros son estructuras protectoras en los extremos de los cromosomas que previenen el daño del material genético y la fusión entre cromosomas. Con cada división celular, los telómeros se acortan progresivamente, funcionando como un contador molecular que limita el número de veces que una célula puede dividirse. Cuando alcanzan un límite crítico, los telómeros activan mecanismos de seguridad: las células entran en apoptosis (muerte celular programada) o en senescencia. Esto representa un mecanismo fundamental para evitar que células con genoma comprometido sigan proliferando y prevenir el desarrollo tumoral. Sin embargo, tiene un coste: la pérdida progresiva de células por apoptosis y la acumulación de células senescentes contribuyen al deterioro tisular característico del envejecimiento. Además, si los mecanismos de seguridad fallan y las células continúan dividiéndose con telómeros disfuncionales, se incrementa peligrosamente la inestabilidad genómica (Kong et al., 2013).

Senescencia celular: La senescencia es un estado permanente en el que las células pierden su capacidad de división y experimentan cambios profundos. Se activa por factores como el acortamiento telomérico, el daño extenso del ADN y otros tipos de estrés celular. Como mecanismo protector alternativo a la apoptosis, la senescencia evita que células potencialmente peligrosas continúen proliferando. Las células senescentes secretan activamente un conjunto específico de moléculas conocido como "fenotipo secretor asociado a senescencia" (SASP, del inglés "*Senescence-Associated Secretory Phenotype*"), que incluye citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento y enzimas degradativas. Inicialmente, este SASP puede ser beneficioso al alertar al sistema inmune y contribuir al mantenimiento tisular. Sin embargo, si las células senescentes persisten y se acumulan, la secreción crónica del SASP amplifica la inflamación sistémica, induce senescencia en células vecinas y promueve el deterioro del tejido (Acosta et al., 2013). En el cerebro, la senescencia afecta especialmente a las células gliales, contribuyendo a la desmielinización y pérdida de materia blanca. Esta senescencia glial exacerba la neuroinflamación y el daño vascular, creando un entorno que favorece la acumulación de placas A β y ovillos neurofibrilares (Bhat et al., 2012; Bussian et al., 2018; P. Zhang et al., 2019).

1.5.3. Factores amplificadores

La tercera categoría agrupa seis características que denomino "factores amplificadores". Estos emergen principalmente como consecuencia de las disfunciones previas: tanto directamente, como por efectos indirectos (a través de fenómenos como la neuroinflamación y el estrés oxidativo persistentes). A su vez, estos factores amplificadores se retroalimentan entre sí y con las características previas, acelerando el proceso de envejecimiento.

Agotamiento de células madre: Las células madre, pese a contar con mecanismos adicionales de protección, no escapan al envejecimiento. Con el tiempo acumulan inestabilidad genómica, disfunción mitocondrial y acortamiento telomérico, lo que deteriora progresivamente su capacidad de autorrenovación y diferenciación. Finalmente entran en senescencia o mueren por apoptosis, reduciendo drásticamente la capacidad regenerativa de los tejidos (Sharpless & DePinho, 2007).

Pérdida de proteostasis: La capacidad celular para mantener las proteínas correctamente plegadas y funcionales disminuye significativamente con la edad. Este fallo constituye uno de los mecanismos centrales tras la acumulación de proteínas mal plegadas y agregados tóxicos, como las placas de A β , los ovillos neurofibrilares y los cuerpos de Lewy (Koga et al., 2011; López-Otín et al., 2013).

Autofagia comprometida: La autofagia recicla y elimina componentes celulares dañados, pero su eficiencia declina con el envejecimiento. Este deterioro complementa y exacerba la pérdida de proteostasis, siendo otro mecanismo clave en la acumulación de agregados proteicos tóxicos (A. M. K. Choi et al., 2013; Rubinsztein et al., 2011).

Desregulación de la detección de nutrientes: Las células regulan sus procesos metabólicos a través de vías que detectan y responden a los niveles de nutrientes, como las vías de insulina/IGF-1, mTOR y AMPK. Con el envejecimiento, la fina regulación de estas vías se altera. Esto, a su vez, incrementa el estrés oxidativo y reduce la capacidad de las células para realizar procesos esenciales, como la reparación celular, la proteostasis y la autofagia (López-Otín et al., 2013).

Alteración de la comunicación intercelular: La coordinación entre células se desregula progresivamente con el envejecimiento. Una de las consecuencias de esta desregulación es el aumento de liberación de citoquinas proinflamatorias, generando el fenómeno conocido como "inflammaging": inflamación crónica de baja intensidad que empeora con la edad y afecta a todos los mecanismos discutidos previamente (J. Guo et al., 2022; López-Otín et al., 2013). En el cerebro, este entorno proinflamatorio fomenta la reactividad glial, incrementa la neuroinflamación, compromete la barrera hematoencefálica y dificulta la reparación neuronal.

Alteraciones epigenéticas: El envejecimiento modifica los patrones epigenéticos normales que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia de ADN. Cambios en la metilación del ADN y las modificaciones de histonas pueden silenciar genes protectores contra la inestabilidad genómica o la disfunción mitocondrial, mientras activan genes que promueven la inflamación o la senescencia, y comprometer directamente mecanismos de reparación y respuesta al daño celular (Sen et al., 2016).

En síntesis, los mecanismos biológicos del envejecimiento forman una red interconectada entre causas primarias, mecanismos de respuesta y factores amplificadores. Esta compleja red de retroalimentaciones proporciona el sustrato sobre el cual se desarrollan las características fisiopatológicas de las demencias. La evidencia actual sugiere que no existe una frontera clara entre envejecimiento normal y patológico, sino un espectro continuo donde los mismos procesos celulares y moleculares están presentes, variando en intensidad y distribución.

Esta perspectiva plantea preguntas fundamentales para comprender por qué algunos individuos progresan hacia la demencia mientras otros mantienen su función cognitiva. ¿Se trata simplemente de una mayor acumulación de daño en quienes desarrollan demencia? ¿Existen disfunciones específicas en alguno de estos mecanismos que predisponen a la patología? ¿O las complejas redes de retroalimentación pueden generar cascadas no lineales que expliquen los patrones característicos de cada tipo de demencia? Estas preguntas abren múltiples vías de investigación para entender la naturaleza de las demencias.

1.6. Mensajes clave del Capítulo 1

Este capítulo introductorio ha abordado diversos aspectos del envejecimiento y las demencias que me parecen fundamentales para establecer el marco conceptual necesario para contextualizar los objetivos específicos de esta tesis doctoral.

Las primeras secciones, centradas en el análisis demográfico del envejecimiento poblacional y su impacto en la salud pública, justifican la relevancia social y sanitaria de la investigación que se realiza en esta tesis doctoral. Me parece importante no perder de vista la magnitud del desafío que enfrentamos como sociedad, y la necesidad de realizar proyectos de investigación como en el que se enmarca esta tesis, donde se aborden algunas de las consecuencias de este desafío, y se den pasos para entenderlas y solucionarlas.

Las siguientes secciones presentan los hallazgos de la investigación básica sobre las características fisiopatológicas de las demencias y los mecanismos biológicos del envejecimiento. Su objetivo es proporcionar el fundamento teórico necesario para interpretar los hallazgos de los capítulos posteriores. Les he dedicado una extensión y

profundidad considerable porque considero esencial que el lector comprenda la enorme complejidad e interacción de los mecanismos subyacentes. La literatura científica tiende a realizar interpretaciones simplificadas, como si un único mecanismo fuese el causante de cada resultado o las enfermedades fueran grupos homogéneos. Aunque estas simplificaciones son necesarias para hacer manejable la investigación, me parece importante no olvidar que la realidad subyacente es mucho más compleja.

Una premisa particularmente relevante para nuestra investigación es la conceptualización del envejecimiento y las demencias como un continuum donde las fronteras entre lo normal y lo patológico son difusas. Esta perspectiva evidencia las limitaciones de los diseños experimentales que categorizan participantes en grupos discretos. Es una simplificación metodológica necesaria, pero no refleja completamente la realidad biológica. La prevalencia de cuadros mixtos y la heterogeneidad en los biomarcadores son fenómenos cruciales que se deberían tener en cuenta al interpretar resultados.

En el siguiente capítulo me centraré específicamente en el Alzheimer y el proceso neuropatológico a lo largo del continuo de la enfermedad, que representa uno de los focos centrales de esta tesis doctoral.

Capítulo 2: Enfermedad de Alzheimer

La exploración de las demencias en el capítulo anterior reveló un complejo panorama biológico, donde los cuadros clínicos mixtos son la norma y las fronteras neuropatológicas resultan a menudo difusas. Esta complejidad enfrenta a la investigación científica con un dilema metodológico fundamental: para avanzar en la comprensión y tratamiento de estos trastornos, necesitamos marcos conceptuales operativos que establezcan criterios claros para diferenciar entre grupos de estudio.

Este capítulo adopta, por tanto, un enfoque necesariamente pragmático al abordar la enfermedad de Alzheimer. Aun reconociendo que las demencias rara vez encajan en categorías puras con perfiles fisiopatológicos únicos, la delimitación en grupos de estudio resulta esencial para extraer conclusiones y construir conocimiento, aunque esto implique simplificar una realidad más compleja. La mayor parte de la literatura científica procede de esta manera, investigando categorías diagnósticas específicas y tratándolas como entidades claramente diferenciadas.

Entre todas las causas de demencia, el Alzheimer destaca por su prevalencia, estimándose que puede contribuir a entre el 60-70% de los casos. Además, constituye una de las principales causas de dependencia en adultos mayores en todo el mundo. Comprender sus mecanismos no solo es vital para los millones de personas afectadas actualmente, sino que resulta crucial para desarrollar estrategias preventivas ante el progresivo envejecimiento poblacional ([World Health Organization, 2017](#)).

A lo largo de este capítulo examinaremos múltiples facetas del Alzheimer. Comenzaremos analizando cómo ha evolucionado nuestra comprensión de la enfermedad y qué modelos etiopatogénicos se han propuesto para explicar su desarrollo. Exploraremos después los factores de riesgo, desde los genéticos hasta los ambientales y de estilo de vida. Trazaremos su progresión clínica, deteniéndonos especialmente en las etapas preclínicas donde la intervención temprana podría ser más prometedora. Por último, revisaremos el arsenal actual de biomarcadores para su detección y seguimiento. Todo esto sentará las bases conceptuales necesarias para interpretar los resultados presentados en capítulos posteriores de esta tesis.

2.1. Definición. De la clínica a la biología

Tradicionalmente, la enfermedad de Alzheimer se ha definido como un trastorno neurodegenerativo caracterizado clínicamente por un deterioro cognitivo progresivo que interfiere con las actividades de la vida diaria, con afectación inicial predominante de la memoria episódica reciente, seguida por déficits en otros dominios cognitivos como el lenguaje, las funciones ejecutivas y las habilidades visuoespaciales ([McKhann et al., 2011](#)). Esta definición clínica, que ha sido la base de los criterios diagnósticos durante décadas, se complementaba históricamente con la confirmación post-mortem tras el fallecimiento del paciente, mediante la identificación de placas de beta-amiloide (A β) y ovillos neurofibrilares ([Hyman et al., 2012](#)).

Esta conceptualización, sin embargo, ha experimentado una transformación radical. Hoy sabemos que los cambios patológicos comienzan décadas antes de que aparezcan los primeros síntomas, lo que ha impulsado una transición desde una definición basada en síntomas hacia una basada en la biología subyacente de la enfermedad. Los nuevos

marcos diagnósticos reconocen un continuo fisiopatológico que abarca desde cambios cerebrales tempranos en individuos cognitivamente intactos hasta la demencia avanzada, lo que posibilita identificar la enfermedad en etapas presintomáticas, cuando las intervenciones preventivas podrían tener mayor impacto (Jack et al., 2018). Exploraremos esto en detalle en secciones posteriores, al abordar los biomarcadores. Por ahora, es importante señalar que la definición clínica tradicional mantiene su relevancia: sigue siendo fundamental en la práctica médica diaria y ha sido la base de la mayor parte de la investigación acumulada hasta hoy (Silverberg et al., 2018).

Clínicamente se distinguen dos formas principales de la enfermedad: la forma esporádica o de inicio tardío, que representa más del 95% de los casos y aparece típicamente después de los 65 años, y la forma de inicio temprano, que se manifiesta entre los 30 y 60 años y tiene un componente genético hereditario más marcado (Bateman et al., 2012).

2.2. Modelos etiopatogénicos del Alzheimer

A pesar de décadas de investigación y considerable inversión, las causas precisas del Alzheimer y sus mecanismos de progresión siguen constituyendo uno de los grandes retos de la neurociencia. Esta incertidumbre no refleja una falta de avances, sino la extraordinaria complejidad de una enfermedad donde múltiples procesos patológicos interactúan a distintos niveles, desarrollándose a lo largo de décadas.

La evolución conceptual mencionada en la sección anterior, desde una definición clínica hacia una biológica, ha estado impulsada precisamente por el desarrollo de diversos modelos etiopatogénicos que intentan explicar la enfermedad desde diferentes perspectivas. La coexistencia de múltiples modelos explicativos no es casual: refleja la heterogeneidad de la enfermedad, la diversidad de hallazgos experimentales y la posibilidad de que distintos mecanismos predominen en diferentes estadios o subtipos del Alzheimer.

En las siguientes páginas exploraré nueve de los principales modelos etiopatogénicos, desde la hipótesis clásica de la cascada amiloide hasta enfoques más recientes que enfatizan aspectos vasculares, metabólicos o inmunológicos. Para cada modelo examinaré tanto las evidencias que lo sustentan como sus limitaciones, manteniendo presente que estos marcos teóricos no son necesariamente excluyentes entre sí. Esta comprensión integral resulta esencial para interpretar los hallazgos electrofisiológicos que presentaré más adelante, ya que pueden reflejar la confluencia de múltiples mecanismos patogénicos actuando simultáneamente.

2.2.1. Hipótesis de la cascada amiloide

La hipótesis de la cascada amiloide, propuesta inicialmente por Hardy & Higgins, (1992), ha sido el modelo dominante en la investigación del Alzheimer durante décadas y ha guiado el desarrollo de la mayoría de tratamientos experimentales. Postula que la acumulación cerebral de proteína A β constituye el evento patogénico primario que desencadena una cascada de eventos patológicos: depósito de A β , hiperfosforilación de tau, formación de ovillos neurofibrilares y, finalmente, neurodegeneración.

El mecanismo propuesto se centra en el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP). En condiciones normales, APP se procesa principalmente por una vía

no amiloidogénica que no genera productos tóxicos, mientras que una vía minoritaria produce péptidos A β . La hipótesis sugiere que en el Alzheimer este equilibrio se altera, favoreciendo la producción excesiva de A β (especialmente la variante A β 42 que tiene mayor tendencia a agregarse) o disminuyendo su eliminación del cerebro. Estos mecanismos podrían estar íntimamente relacionados con la pérdida de proteostasis y el deterioro de la autofagia explicados en el capítulo anterior.

El apoyo más sólido para esta hipótesis proviene de las evidencias genéticas. Las mutaciones en genes relacionados con el procesamiento de amiloide (APP, PSEN1, PSEN2) causan formas hereditarias de Alzheimer de inicio temprano (Karch & Goate, 2015). Los individuos con síndrome de Down, que poseen una copia extra del gen APP, desarrollan patología tipo Alzheimer de forma prematura (Forte et al., 2020). Incluso el alelo *APOE4*, principal factor de riesgo genético para la forma esporádica de inicio tardío, se ha vinculado con una menor capacidad de eliminación cerebral de A β (Selkoe & Hardy, 2016).

Los modelos experimentales refuerzan estas observaciones genéticas de manera convincente. Cuando se extraen oligómeros de A β 42 de cerebros de pacientes con Alzheimer y se inyectan en hipocampos de ratas, provocan pérdida sináptica, deterioro de memoria, hiperfosforilación de tau y distrofia neurítica (Selkoe & Hardy, 2016). Los ratones transgénicos con mutaciones relacionadas con APP desarrollan placas amiloides, disfunción sináptica y déficits cognitivos, aunque con limitaciones que discutiremos más adelante (Sasaguri et al., 2017).

Los estudios longitudinales con biomarcadores añaden una dimensión temporal crucial a estas observaciones. La acumulación de A β , detectada mediante análisis en líquido cefalorraquídeo o PET-amiloide, precede a otros cambios patológicos y al deterioro cognitivo (Jack et al., 2018). Esta secuencia temporal se ha visto respaldada recientemente por los primeros éxitos terapéuticos modestos: medicamentos dirigidos contra A β como Lecanemab y Donanemab no solo reducen las placas amiloides sino que también parecen enlentecer la progresión del deterioro cognitivo, aunque los efectos siguen siendo bastante limitados (Dyck et al., 2023; Sims et al., 2023).

A pesar de estas evidencias, la hipótesis enfrenta limitaciones importantes que han motivado su replanteamiento. La más evidente es la débil correlación entre la carga de placas amiloides y los síntomas clínicos. Existen personas mayores sin deterioro cognitivo que presentan abundantes placas en la autopsia (Jansen et al., 2018) y casos diagnosticados con Alzheimer clínico que no presentan patología amiloide significativa (Jack et al., 2018). Esta paradoja se extiende al ámbito terapéutico, donde numerosos fármacos consiguen eliminar exitosamente las placas en ensayos clínicos, pero sin producir beneficios cognitivos significativos (Panza et al., 2019).

Otro desafío fundamental radica en explicar cómo la patología amiloide conduce a la patología tau. Aunque los oligómeros de A β pueden inducir fosforilación de tau experimentalmente, los mecanismos moleculares precisos que conectan ambas patologías en el cerebro humano permanecen poco claros (Bloom, 2014). Esta brecha explicativa se ve subrayada por las limitaciones de los modelos animales: ratones transgénicos con mutaciones de APP o presenilinas desarrollan placas abundantes pero raramente exhiben la patología tau extensa o la neurodegeneración masiva característica del Alzheimer humano (Sasaguri et al., 2017).

Estos desafíos han llevado a una importante evolución conceptual de la hipótesis desde su formulación original. El énfasis ha cambiado desde las placas fibrilares visibles hacia los oligómeros solubles de A β como principales agentes neurotóxicos. Este refinamiento ofrece una explicación a la pobre correlación entre la carga de placas y los síntomas: los principales responsables del daño neuronal no serían las placas insolubles, sino los oligómeros solubles, más difíciles de detectar pero altamente tóxicos (Behl, 2024; Granzotto & Sensi, 2024; Selkoe & Hardy, 2016). Esta reconceptualización mantiene viva la hipótesis amiloide mientras incorpora nuevos conocimientos sobre los mecanismos de toxicidad.

2.2.2. Hipótesis tau

La hipótesis tau representa una perspectiva alternativa a la hipótesis amiloide, cobrando mayor relevancia en las últimas décadas a medida que las limitaciones del modelo centrado en placas amiloides se hacían más evidentes. Esta hipótesis postula que las alteraciones en la proteína tau, particularmente su hiperfosforilación y la formación de ovillos neurofibrilares, constituyen el proceso patogénico central del Alzheimer. Desde esta perspectiva, la patología tau sería el factor desencadenante principal de la neurodegeneración y los síntomas clínicos, mientras que la patología amiloide tendría un papel secundario o incluso podría representar una consecuencia paralela de otros procesos patológicos subyacentes (Arnsten et al., 2021).

En condiciones normales, la proteína tau desempeña un papel crucial en la estabilización de los microtúbulos neuronales, facilitando el transporte axonal y manteniendo la integridad estructural de la neurona. Esta función está finamente regulada por un balance en su estado de fosforilación (Y. Wang & Mandelkow, 2016), que se ve alterado profundamente en el Alzheimer. La proteína tau sufre una hiperfosforilación anormal, lo que provoca su desprendimiento de los microtúbulos. La tau hiperfosforilada libre tiende a agregarse progresivamente, formando primero oligómeros solubles y finalmente los característicos ovillos neurofibrilares (Iqbal et al., 2010). Al igual que en el caso del A β , esta agregación se ve íntimamente relacionada a la pérdida de proteostasis y autofagia comprometida propias del envejecimiento.

Al igual que ocurrió con la hipótesis amiloide, nuestra comprensión de la patología tau ha experimentado una evolución significativa. Mientras inicialmente la atención se centraba en los ovillos neurofibrilares por ser las estructuras más evidentes en estudios post-mortem, las investigaciones recientes han desplazado el foco hacia los oligómeros solubles de tau. Estas especies moleculares más pequeñas y dinámicas parecen ser más neurotóxicas, capaces de provocar daño sináptico y neuronal significativo mucho antes de que se formen los ovillos visibles al microscopio.

El apoyo más convincente para la hipótesis tau proviene de su correlación clínico-patológica. La distribución espacial y temporal de la patología tau sigue un patrón característico que correlaciona notablemente bien con la progresión de los síntomas cognitivos, superando en este aspecto a la patología amiloide (Ossenkoppele et al., 2016). Esta relación se ha confirmado con evidencias en biomarcadores de neuroimagen: los estudios con PET-tau demuestran que la acumulación de tau predice con mayor precisión el deterioro cognitivo futuro y la atrofia cerebral que la presencia de placas amiloides (La Joie et al., 2020). Además, la patología tau exhibe una característica fascinante y preocupante: su capacidad de propagación trans-sináptica.

La tau patológica puede transmitirse entre neuronas conectadas siguiendo un patrón predecible a través de las vías anatómicas del cerebro, lo que explicaría la progresión característica de la enfermedad (Braak & Braak, 1991; Goedert et al., 2017).

Desde el punto de vista genético, aunque las evidencias difieren de las del amiloide, también respaldan el papel central de tau en la neurodegeneración. Las mutaciones en el gen MAPT, que codifica tau, causan demencias frontotemporales, demostrando que la disfunción de tau es suficiente para desencadenar procesos neurodegenerativos graves (Spillantini & Goedert, 2013).

Los modelos animales refuerzan estas observaciones. Los ratones transgénicos que expresan formas mutadas de tau humana, como las variantes P301S o P301L, desarrollan patología tau progresiva, neurodegeneración y déficits cognitivos que capturan aspectos importantes del Alzheimer. La sobreexpresión de tau mutada en regiones específicas del cerebro provoca pérdida neuronal local y deterioro cognitivo correspondiente (Sydow et al., 2011). Particularmente reveladores son los estudios que demuestran que la aplicación directa de oligómeros de tau patológica induce disfunción sináptica y compromete la potenciación sináptica a largo plazo (LTP), el mecanismo celular fundamental para el aprendizaje y la memoria (Fá et al., 2016).

Sin embargo, al igual que la hipótesis amiloide, la hipótesis tau enfrenta sus propias limitaciones que complican su aceptación como explicación única del Alzheimer. La patología tau aparece frecuentemente en el envejecimiento normal, lo que dificulta distinguir cambios verdaderamente patológicos (Braak et al., 2011). Más problemático aún es que, a diferencia de lo que ocurre con los genes del procesamiento amiloide, no se han identificado mutaciones en MAPT que causen las formas familiares de Alzheimer de inicio temprano (Karch & Goate, 2015).

La inespecificidad de los cambios en tau presenta otro desafío conceptual. La patología tau aparece en un amplio espectro de enfermedades neurodegenerativas conocidas colectivamente como taupatías (Kovacs, 2015). Esta ubicuidad sugiere que la disfunción de tau podría representar una vía común final de neurodegeneración más que un mecanismo iniciador específico del Alzheimer. Los modelos animales subrayan esta complejidad: aquellos basados exclusivamente en patología tau no logran reproducir el fenotipo completo del Alzheimer, particularmente la formación de placas amiloides características de la enfermedad (Götz et al., 2018).

2.2.3. Hipótesis de la cascada mitocondrial

Además de la hipótesis tau, surgieron modelos alternativos centrados en otros mecanismos celulares para intentar explicar las limitaciones de la hipótesis amiloide. La hipótesis de la cascada mitocondrial, propuesta por (Swerdlow & Khan, 2004), surge de una observación fundamental: mientras la hipótesis amiloide se basa principalmente en casos familiares de inicio temprano, no explica satisfactoriamente qué desencadena la forma de inicio tardío que representa más del 95% de los casos.

Este modelo sitúa la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo como eventos iniciales en la patogenia del Alzheimer esporádico. Propone que la acumulación de daño oxidativo a lo largo de la vida crea un ciclo vicioso donde las mitocondrias dañadas producen más especies reactivas de oxígeno (ROS), que a su vez causan más daño mitocondrial. Cuando este daño alcanza un umbral crítico, se desencadena una cascada

patológica compleja que incluye múltiples procesos: producción de A β como respuesta al estrés celular, muerte neuronal y activación aberrante del ciclo celular en neuronas maduras, resultando en la fosforilación de tau y formación de ovillos neurofibrilares (Swerdlow & Khan, 2004).

El apoyo empírico para esta hipótesis proviene de diversas líneas de investigación. Los estudios genéticos revelan que ciertos haplogrupos de ADN mitocondrial se asocian con mayor riesgo de desarrollar Alzheimer esporádico, sugiriendo una predisposición basada en la eficiencia mitocondrial heredada (Coskun et al., 2012). En modelos experimentales, la inducción de disfunción mitocondrial reproduce cambios moleculares característicos del Alzheimer, incluidos aumentos en la producción de A β y alteraciones en la fosforilación de tau, lo que apoya un posible papel causal más que meramente correlativo (Swerdlow et al., 2014). Además, estudios metabolómicos han detectado alteraciones bioenergéticas en pacientes con Alzheimer presintomático, consistentes con disfunción mitocondrial temprana (Moreira, 2012).

Sin embargo, esta hipótesis enfrenta desafíos importantes para establecerse como explicación primaria del Alzheimer. Como se discutió en el capítulo anterior, la disfunción mitocondrial es una característica universal del envejecimiento normal, lo que dificulta establecer un umbral entre cambios fisiológicos y patológicos (Grimm & Eckert, 2017). La complejidad se amplifica por la naturaleza bidireccional de las interacciones patológicas. Mientras la disfunción mitocondrial puede inducir producción de A β , el propio A β daña las mitocondrias, creando incertidumbre sobre qué proceso inicia realmente la cascada patológica (W. Wang et al., 2020). Quizás la limitación más significativa proviene de la experiencia clínica. A pesar del sólido razonamiento teórico, las intervenciones dirigidas a mejorar la función mitocondrial o reducir el estrés oxidativo han mostrado resultados decepcionantes en ensayos clínicos, sin lograr tratar los síntomas o ralentizar el avance de la enfermedad (Cenini & Voos, 2019).

Esta hipótesis continúa evolucionando, incorporando nuevos hallazgos sobre dinámica mitocondrial y su interacción con la patología amiloide. Estos refinamientos mantienen el marco conceptual fundamental mientras integran la creciente comprensión de cómo las mitocondrias participan en redes patológicas amplias, más que como iniciadores aislados (Swerdlow, 2018, 2023; Swerdlow et al., 2014).

2.2.4. Modelo metabólico

A medida que se acumulaba evidencia sobre las alteraciones metabólicas en el Alzheimer, surgió un modelo que enfatiza estas disfunciones, particularmente la resistencia a la insulina cerebral, como procesos tempranos y centrales en la patogénesis. Algunos investigadores han establecido una relación tan estrecha entre el Alzheimer y estas alteraciones que han propuesto denominarla "diabetes tipo 3", un término controvertido que destaca el papel crucial de la resistencia a la insulina en el cerebro (Steen et al., 2005).

Según este modelo, la disminución en la señalización de insulina cerebral altera múltiples procesos neuronales: compromete la plasticidad sináptica y la reparación celular, promueve la fosforilación anormal de tau y aumenta la producción de A β mediante la desregulación de enzimas relacionadas con su procesamiento (de la Monte, 2017; de la Monte & Tong, 2014). Esta disfunción se relaciona estrechamente con la desregulación de la detección de nutrientes, una de las características moleculares del

envejecimiento descritas en el Capítulo 1. El modelo metabólico está estrechamente relacionado con la hipótesis de la cascada mitocondrial, existiendo una relación bidireccional donde la disfunción mitocondrial altera el metabolismo energético y, a su vez, las alteraciones metabólicas comprometen la función mitocondrial, creando un ciclo de retroalimentación perjudicial.

El apoyo empírico proviene de diversas fuentes. Los estudios de neuroimagen han demostrado que el hipometabolismo cerebral de glucosa, detectable mediante FDG-PET, aparece décadas antes de los síntomas clínicos y muestra un patrón regional característico ([Gordon et al., 2018](#)). La evidencia epidemiológica también es robusta: la diabetes y la resistencia a la insulina periférica aumentan significativamente el riesgo de desarrollar Alzheimer ([Arnold et al., 2018](#)). Además, en modelos animales, la inducción experimental de resistencia a la insulina precipita características patológicas del Alzheimer, incluyendo acumulación de A β y tau ([de la Monte et al., 2006](#)).

Sin embargo, este modelo enfrenta limitaciones importantes. Una cuestión fundamental es la secuencia temporal: aunque el hipometabolismo de glucosa se detecta antes del deterioro estructural y de la aparición de síntomas clínicos, típicamente aparece después de la deposición de A β en estudios longitudinales de biomarcadores, cuestionando su papel como evento causal primario ([Gordon et al., 2018](#)). Además, las intervenciones terapéuticas han mostrado eficacia limitada. El uso de medicamentos antidiabéticos para tratar el Alzheimer, aunque inicialmente prometedor en estudios preclínicos, no ha conseguido resultados consistentes para enlentecer el deterioro cognitivo ([Mantik et al., 2023](#)).

2.2.5. Modelo neurovascular

En la última década, ha cobrado relevancia un enfoque que enfatiza la contribución de la disfunción vascular cerebral en la patogénesis del Alzheimer. Este modelo neurovascular propone que las alteraciones vasculares no son meras consecuencias de la enfermedad, sino contribuyentes activos y tempranos al proceso patológico. Aunque reconoce que A β y tau están claramente relacionadas con el Alzheimer, este modelo cuestiona la primacía causal de estas proteínas, señalando que las disfunciones vasculares podrían ser igual o más importantes en el inicio y progresión de la enfermedad ([Scheffer et al., 2021](#); [Sweeney et al., 2019](#)).

Este modelo propone mecanismos interconectados a través de los que la disfunción vascular contribuiría al Alzheimer. La reducción del flujo sanguíneo compromete el aporte energético neuronal, mientras que la alteración de la barrera hematoencefálica permite la entrada de sustancias neurotóxicas al parénquima cerebral. Simultáneamente, la disfunción del sistema glinfático dificulta la eliminación de A β , y la activación de procesos inflamatorios daña el tejido cerebral y promueve la producción de especies A β y tau. Estos mecanismos no actúan de forma aislada, sino que se potencian creando un ambiente neurotóxico ([Sweeney, Kisler, et al., 2018](#)).

El apoyo empírico para este modelo es considerable. Los estudios neuropatológicos revelan que en al menos un 80% de los pacientes con Alzheimer, incluso sin diagnóstico de demencia mixta vascular, se detecta patología vascular en estudios post-mortem ([Toledo et al., 2013](#)). La evidencia epidemiológica refuerza esta conexión: los factores de riesgo vascular como hipertensión, diabetes y obesidad son factores de riesgo

establecidos para Alzheimer, y estudios longitudinales demuestran que se relacionan con mayor acumulación cerebral de A β y tau ([Livingston et al., 2020](#)).

Particularmente revelador es que la patología cerebrovascular extensa no se limita al Alzheimer tardío. También aparece en las variantes de inicio temprano, indicando que no es simplemente una consecuencia independiente del envejecimiento normal, sino un componente inherente al proceso patológico del Alzheimer ([S. Lee et al., 2016](#)). Además, estudios recientes han demostrado que la disfunción de la barrera hematoencefálica precede a otros cambios y se observa en pacientes con Alzheimer preclínico, sugiriendo un papel temprano en el continuo ([Nation et al., 2019](#)).

A pesar de estas evidencias convincentes, el modelo neurovascular enfrenta limitaciones importantes. Aunque la correlación entre patología vascular y Alzheimer está bien establecida, los mecanismos moleculares precisos que vinculan la disfunción vascular con la acumulación de A β y tau no están completamente dilucidados ([Kisler et al., 2017](#)). Además, los resultados de las intervenciones terapéuticas han sido desalentadores. Los ensayos clínicos dirigidos a factores de riesgo vascular, como el control intensivo de la hipertensión o el uso de estatinas, han mostrado resultados inconsistentes en la prevención o modificación de la progresión del Alzheimer ([The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, 2019](#)).

2.2.6. Modelo neuroinmune

La creciente evidencia del papel de la microglía y los procesos inflamatorios en el Alzheimer ha impulsado un enfoque que, sin negar el papel de las proteínas patológicas, reconoce la importancia crucial de las respuestas inmunes e inflamatorias. Este modelo propone que la neuroinflamación crónica no es simplemente una consecuencia secundaria, sino un componente central en el desarrollo de la enfermedad.

Según este enfoque, la activación de células microgliales y astrocitos, junto con la producción de citoquinas proinflamatorias, contribuyen directamente a la neurodegeneración. Los defensores del modelo argumentan que la hipótesis amiloide por sí sola resulta insuficiente para explicar la complejidad del Alzheimer, siendo la activación microglial y las vías inflamatorias elementos que modulan decisivamente su desarrollo ([Heneka et al., 2015](#); [Kinney et al., 2018](#); [Leng & Edison, 2021](#)).

Los mecanismos propuestos ilustran cómo la neuroinflamación se entrelaza con otras vías patológicas. La activación crónica de células microgliales libera citoquinas proinflamatorias que dañan directamente las neuronas, mientras que la inflamación altera el procesamiento de APP favoreciendo la vía amiloidogénica. El ambiente proinflamatorio también promueve la hiperfosforilación de tau, y la disfunción de la microglía compromete la eliminación de A β . Estos procesos crean un círculo vicioso donde la patología proteica y la inflamación se amplifican mutuamente, acelerando la progresión de la enfermedad ([Heneka et al., 2015](#)). Este enfoque encaja bien con los complejos sistemas de retroalimentación de los mecanismos moleculares del envejecimiento detallados en el capítulo 1, donde el ambiente proinflamatorio, junto con el estrés oxidativo, son vías indirectas a través de las cuales los distintos mecanismos se afectan y retroalimentan entre sí.

El apoyo empírico para este modelo proviene de múltiples fuentes convergentes. Los estudios genéticos han sido particularmente reveladores, identificando numerosas

variantes en genes relacionados con la función inmune, como TREM2, CD33 y MS4A, que aumentan significativamente el riesgo de Alzheimer (Kunkle et al., 2019). La evidencia longitudinal complementa estos hallazgos genéticos: la activación microglial es un evento temprano en la patogénesis que ocurre en paralelo a la acumulación de tau y precede a la neurodegeneración sustancial (Pascoal et al., 2021). La evidencia epidemiológica refuerza estas ideas, ya que la inflamación sistémica crónica se asocia con mayor riesgo de desarrollar Alzheimer (Walker et al., 2023).

El modelo neuroinmune, aunque respaldado por evidencias sólidas, presenta limitaciones importantes para establecerse como explicación primaria del Alzheimer. Una dificultad fundamental es determinar la direccionalidad causal: la microglía responde fisiológicamente a múltiples estímulos patológicos, incluyendo A β y tau, como parte de su función protectora normal, lo que complica establecer si su activación es un evento iniciador o una consecuencia de la patología proteica existente (Ransohoff, 2016). La evidencia farmacológica muestra resultados poco consistentes: aunque los datos epidemiológicos sugerían un efecto protector de los antiinflamatorios, los estudios controlados no han conseguido demostrar eficacia en prevenir o tratar el Alzheimer (Asthana et al., 2024). Esta discrepancia puede deberse a la compleja naturaleza dual de la respuesta inmune, que puede ejercer funciones tanto protectoras como perjudiciales en diferentes estadios de la enfermedad (Hansen et al., 2018).

En relación con este enfoque neuroinmune, también han surgido hipótesis que vinculan infecciones latentes con el desarrollo del Alzheimer, pudiendo actuar como desencadenantes de la cascada inflamatoria. Estas hipótesis comparten la premisa de que la reactivación periódica de infecciones latentes o la presencia crónica de patógenos en el sistema nervioso central induciría una respuesta neuroinmune persistente, creando el ambiente proinflamatorio crónico característico del Alzheimer (Fulop et al., 2018). Sin embargo, aunque algunos estudios han detectado material genético o proteínas microbianas en cerebros con Alzheimer, falta evidencia definitiva de calidad que establezca una relación causal clara entre estas infecciones latentes y el desarrollo de la enfermedad (Itzhaki et al., 2020).

2.2.7. Hipótesis del microbioma intestinal

Entre los enfoques más recientes en la investigación del Alzheimer se encuentra la hipótesis del microbioma intestinal, que propone que la microbiota influye en la patogénesis de la enfermedad a través del eje intestino-cerebro. Estudios recientes han revelado diferencias en la composición del microbioma intestinal entre pacientes con Alzheimer e individuos sanos, sugiriendo que la disbiosis microbiana podría contribuir a la enfermedad mediante la producción alterada de metabolitos antiinflamatorios, la activación de respuestas inmunes sistémicas y la generación de moléculas que afectan al sistema nervioso (Chandra et al., 2023). Esta hipótesis se conecta con los modelos neuroinmune, metabólico y vascular previamente descritos, ya que la disbiosis intestinal puede modular la respuesta inmune, el metabolismo energético, la sensibilidad a la insulina y la integridad de la barrera hematoencefálica.

La evidencia proviene de diversas líneas de investigación. Los análisis metagenómicos han identificado en pacientes con Alzheimer una reducción de bacterias productoras de butirato antiinflamatorio y un aumento de especies proinflamatorias, que correlacionan con biomarcadores de la enfermedad en líquido cefalorraquídeo (Vogt

et al., 2017). En modelos animales, la transferencia de microbiota fecal de individuos sanos reduce la patología A β y tau (Kim et al., 2020). Estudios clínicos preliminares con probióticos sugieren mejoras en el funcionamiento cognitivo en pacientes con deterioro cognitivo leve o Alzheimer, aunque la evidencia sigue siendo limitada (Mo et al., 2024).

Esta hipótesis, sin embargo, enfrenta limitaciones significativas. Existe considerable heterogeneidad entre estudios respecto a qué cambios microbianos específicos se asocian con el Alzheimer, y resulta difícil establecer si las alteraciones del microbioma son causa o consecuencia de la enfermedad (Pluta et al., 2020).

2.2.8. Modelo sináptico

A medida que la investigación sobre el Alzheimer avanzaba, se hizo evidente que muchos de los déficits cognitivos aparecían antes de la pérdida neuronal extensa, sugiriendo que la disfunción sináptica podría ser crucial. El modelo sináptico enfatiza que la disfunción y pérdida de sinapsis constituye el evento central en el Alzheimer y el mejor correlato anatómico de la demencia.

Según este modelo, los oligómeros solubles de A β y tau dañan directamente las sinapsis a través de varios mecanismos: alteración de receptores glutamatérgicos, disrupción de la señalización de calcio, desestabilización del citoesqueleto y compromiso de la plasticidad sináptica. Estos procesos provocan primero disfunción de las sinapsis, luego pérdida de espinas dendríticas y finalmente muerte neuronal. El modelo no contradice la hipótesis amiloide o tau, sino que las reconceptualiza: el impacto patológico de A β y tau ocurriría en las sinapsis mucho antes de formar placas y ovillos visibles, explicando por qué estos agregados correlacionan pobremente con la severidad clínica, y sugiriendo que el Alzheimer es fundamentalmente una "sinaptopatía" (John & Reddy, 2021).

La evidencia neuropatológica muestra que la densidad sináptica correlaciona fuertemente con el desempeño cognitivo, más que la carga de placas u ovillos (Scheff et al., 2006b). Los biomarcadores sinápticos neurogranina, sinaptofisina y SNAP-25 en líquido cefalorraquídeo se alteran antes de la deposición de placas y ovillos, y predicen el deterioro cognitivo futuro (de Wilde et al., 2016). Además, experimentalmente, los oligómeros de A β disrumpen la transmisión sináptica, la potenciación a largo plazo y la morfología de las espinas dendríticas incluso en ausencia de placas (Klein, 2013).

Sin embargo, existen limitaciones. La función sináptica resulta difícil de evaluar directamente en pacientes vivos con las tecnologías actuales, limitando su aplicación como biomarcador en la práctica clínica (Jackson et al., 2019). Además, como se detalló en el capítulo 1, la disfunción sináptica no es específica del Alzheimer, sino que aparece también en otras demencias y en el envejecimiento normal.

Esta interpretación es de gran importancia para esta tesis, ya que la función sináptica es el mecanismo fundamental tras la actividad electrofisiológica que observamos a nivel macroscópico. En este sentido, los biomarcadores electrofisiológicos podrían representar una medida indirecta de patrones de disfunción sináptica, que podrían reflejar mecanismos centrales en la progresión del Alzheimer.

2.2.9. Modelos integradores: Alzheimer como patología multifactorial

La revisión de los diversos modelos etiopatogénicos presentados anteriormente revela una realidad fundamental: ninguna teoría única explica satisfactoriamente todos los aspectos de la enfermedad de Alzheimer. La evidencia acumulada en las últimas décadas sugiere que, especialmente en su forma esporádica de inicio tardío, el Alzheimer es una enfermedad multifactorial donde múltiples procesos patológicos interactúan de forma dinámica y compleja.

La evolución del pensamiento científico sobre el Alzheimer refleja este reconocimiento progresivo de su complejidad. Si la década de 1990 estuvo dominada por la hipótesis amiloide como paradigma casi exclusivo, y los primeros años 2000 vieron el surgimiento de modelos alternativos que competían entre sí, la última década ha presenciado un cambio hacia enfoques integradores que buscan reconciliar las diversas perspectivas en marcos conceptuales más comprehensivos.

Estos modelos integradores no consideran las diferentes hipótesis como mutuamente excluyentes, sino como aspectos complementarios de un proceso patológico complejo. Reconocen que diferentes mecanismos pueden predominar en distintos pacientes, estadios de la enfermedad o regiones cerebrales, y que las interacciones entre estos procesos pueden crear ciclos de retroalimentación que amplifican el daño neuronal. Por ejemplo, la patología amiloide puede iniciar una cascada inflamatoria que compromete la función mitocondrial, generando estrés oxidativo que a su vez promueve más agregación proteica y disfunción vascular, estableciendo un círculo vicioso de neurodegeneración.

Varios investigadores han propuesto marcos integradores específicos. Fišar (2022) desarrolló un modelo que enlaza las hipótesis amiloide, tau y mitocondrial, proponiendo que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo actúan como nexos cruciales entre estos procesos. Swerdlow (2018) ha expandido su hipótesis mitocondrial original para incorporar aspectos vasculares, metabólicos e inflamatorios. De manera similar, John & Reddy (2021) proponen un modelo sináptico integrador (Figura 2.2.1) que sitúa la disfunción sináptica como punto de convergencia donde múltiples vías patológicas confluyen para producir el deterioro cognitivo característico del Alzheimer.

El marco integrador más influyente es el propuesto por el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA). Este modelo, que será descrito con más detalle en la sección sobre biomarcadores, conceptualiza el Alzheimer como un continuo biológico caracterizado por la acumulación de patologías específicas, reconociendo la contribución de múltiples factores patogénicos y la heterogeneidad en sus manifestaciones (Jack Jr. et al., 2018).

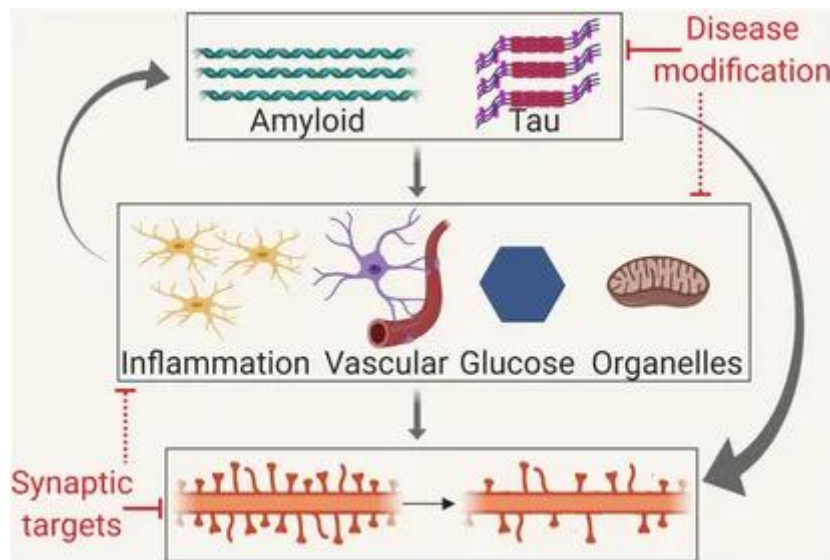


Figura 2.2.1. Modelo sináptico integrador de la patogénesis del Alzheimer
 Figura adaptada de John & Reddy, (2021).

Esta perspectiva integradora tiene implicaciones profundas para la investigación de biomarcadores, incluyendo los electrofisiológicos que constituyen el foco de esta tesis. Si el Alzheimer resulta de la interacción compleja de múltiples procesos patológicos, es probable que los patrones de actividad electrofisiológica reflejen esta complejidad multifactorial.

2.3. Factores de riesgo

La identificación y comprensión de los factores que aumentan o disminuyen el riesgo de desarrollar Alzheimer constituye un aspecto fundamental para entender la enfermedad. Estos factores, identificados mediante estudios epidemiológicos, no solo permiten identificar individuos con mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad, sino que también ofrecen evidencia crucial para validar y refinar los modelos etiopatogénicos descritos. A su vez, cada factor puede comprenderse mejor cuando se analiza a la luz de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que los diferentes modelos proponen.

Comprender estos factores es especialmente relevante para investigaciones que, como las que se presentarán en capítulos posteriores de esta tesis, se centran en individuos cognitivamente sanos, pero con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. A continuación, examinaremos sistemáticamente estos factores.

2.3.1. Edad

La edad constituye el factor de riesgo más determinante para el Alzheimer esporádico. La incidencia de la enfermedad se duplica aproximadamente cada 5 años a partir de los 65 años. Un metaanálisis realizado en varios países europeos, incluyendo España, muestra que la probabilidad anual de desarrollar Alzheimer es del ~0.35% entre los 65-74 años, del ~1.4% entre los 75-84 años, y del ~3.5% en >85 años (Niu et al., 2017). Este incremento exponencial implica que el riesgo acumulado a lo largo de la vida se vuelve extremadamente alto en edades muy avanzadas.

2.3.2. Sexo

El sexo biológico es un factor demográfico cuya relación con el Alzheimer requiere un análisis matizado. Aunque las mujeres presentan mayor prevalencia de demencia, con aproximadamente 1.7 mujeres por cada hombre afectado (Dhana et al., 2022), esta diferencia debe interpretarse con cautela. Como se detalló en el capítulo 1, factores como la longevidad femenina y la mayor supervivencia post-diagnóstico contribuyen sustancialmente a esta disparidad. No obstante, el sexo sigue siendo una variable crucial en estudios epidemiológicos y clínicos debido a su interacción con otros factores de riesgo a través de múltiples mecanismos diferentes y variables de confusión.

2.3.3. Factores genéticos

En el estudio de los factores de riesgo genéticos para la enfermedad de Alzheimer, resulta crucial distinguir entre sus dos formas principales. Por un lado, las formas raras de Alzheimer familiar de inicio temprano (antes de los 65 años), que representan menos del 5% de los casos; por otro, el Alzheimer esporádico o de inicio tardío (a partir de los 65 años), que constituye la forma más prevalente. El Alzheimer familiar de inicio temprano obedece a una causa puramente genética, debido a mutaciones en los genes APP (Proteína Precursora de Amiloide), PSEN1 (Presenilina-1) o PSEN-2 (Presenilina-2). Dichas mutaciones alteran el procesamiento de APP e incrementan el ratio A β 42/A β 40, lo que favorece la agregación amiloide. Como resultado, la enfermedad suele manifestarse entre los 30 y 60 años de edad, con una progresión más rápida que en las formas esporádicas (Bateman et al., 2012).

En esta tesis nos centraremos en el Alzheimer de inicio tardío. A diferencia de la forma temprana, esta variante no tiene una causa genética determinista única, sino que múltiples genes comunes contribuyen al riesgo con efectos individuales modestos. Estos factores genéticos interactúan entre sí y con variables ambientales para modular la probabilidad individual de desarrollar la enfermedad (Kunkle et al., 2019).

APOE: El principal factor de riesgo genético para Alzheimer de inicio tardío

El gen *APOE*, localizado en el cromosoma 19, codifica la apolipoproteína E, una proteína con múltiples funciones implicada en el transporte lipídico, la respuesta inmune y la eliminación de β -amiloide. Identificado por (Corder et al., 1993), *APOE* se considera el factor de riesgo genético más potente y consistentemente replicado para la forma esporádica de Alzheimer de inicio tardío.

Este gen presenta tres alelos principales en humanos (ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4), que difieren en dos posiciones aminoacídicas y generan isoformas proteicas con propiedades bioquímicas y funcionales distintas. Su distribución es desigual en la población: ϵ 3 es el más común (~78%), seguido por ϵ 4 (~15%) y ϵ 2 (~6%), aunque estas frecuencias pueden variar según el origen étnico (Eisenberg et al., 2010).

El alelo *APOE*- ϵ 4 es el que confiere el mayor riesgo genético para el Alzheimer de inicio tardío. En comparación con los individuos con el genotipo neutro ϵ 3/ ϵ 3, los portadores heterocigotos de *APOE*4 (ϵ 3/ ϵ 4) ven su riesgo de desarrollar Alzheimer incrementado en un ~200%, mientras que en los portadores homocigotos (ϵ 4/ ϵ 4) este incremento alcanza el ~900% (Neu et al., 2017). Se estima que para los ϵ 4/ ϵ 4, la probabilidad de desarrollar Alzheimer antes de los 85 años se sitúa entre el 50-60%, en contraste con el 20-30% para los ϵ 3/ ϵ 4 y el 10-15% para los ϵ 3/ ϵ 3 (Genin et al., 2011).

Además, los portadores de APOE4 muestran mayor carga de amiloide cerebral, una atrofia hipocámpica más pronunciada y alteraciones funcionales en estudios de neuroimagen, incluso antes de la aparición de síntomas (Lim & Mormino, 2017). En contraste, el alelo APOE-ε2 parece conferir un efecto protector, asociándose con una reducción del riesgo de Alzheimer de aproximadamente un 40% en comparación con el alelo neutro ε3 (Neu et al., 2017; Reiman et al., 2020).

La proteína ApoE, y en particular su isoforma ε4, influye en el riesgo de Alzheimer a través de múltiples mecanismos biológicos, reflejo de su diversa funcionalidad. Principalmente, ApoE-ε4 altera el metabolismo de Aβ, disminuyendo su eliminación del cerebro, favoreciendo su agregación y la formación de placas, y potenciando su neurotoxicidad (C.-C. Liu et al., 2017). Además, se asocia con una reducción del metabolismo de glucosa cerebral detectable mediante FDG-PET décadas antes del inicio de síntomas clínicos (Reiman et al., 2004). La isoforma ε4 también contribuye a la disfunción vascular, asociándose con una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, una reducción del flujo sanguíneo cerebral y un compromiso de la función endotelial (Montagne et al., 2020). Otro mecanismo relevante es la alteración de la respuesta neuroinflamatoria, ya que ApoE-ε4 exacerba la activación microglial y la respuesta inflamatoria frente a diversos estímulos, lo que puede crear un ambiente neuroinflamatorio crónico (Krasemann et al., 2017). A nivel sináptico, los portadores de APOE4 muestran disfunciones en la plasticidad y el metabolismo glutamatérgico, incluso independientemente de la patología Aβ (Trachtenberg et al., 2012).

Es importante destacar que APOE4 representa un factor de susceptibilidad, no un gen determinista. Aproximadamente entre el 40% y el 50% de los pacientes con Alzheimer no portan ningún alelo ε4, y muchos individuos portadores de APOE4, incluso homocigotos, alcanzan edades avanzadas sin desarrollar la enfermedad.

Otros genes de susceptibilidad

Además de APOE, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado más de 40 loci genéticos adicionales asociados con el riesgo de Alzheimer. Si bien cada uno de estos loci suele tener efectos relativamente pequeños, su contribución colectiva es significativa para la compleja arquitectura genética de la enfermedad (Bellenguez et al., 2022; Kunkle et al., 2019). Resulta especialmente relevante que muchos de estos genes están implicados en las diversas vías patogénicas discutidas en la sección anterior.

Por ejemplo, un conjunto importante de estos genes, incluyendo CR1, SPI1, MS4As, TREM2, ABCA7, CD33 e INPP5D, se expresan predominantemente en la microglía y modulan la respuesta inmune e inflamatoria cerebral (Efthymiou & Goate, 2017). Otro grupo, que comprende genes como CLU, SORL1, SORCS1, ABCA7, PICALM, y BIN1, está implicado en el transporte y metabolismo de lípidos, reforzando la conexión entre el metabolismo y el riesgo de Alzheimer (Nixon, 2017). Finalmente, genes como los ya mencionados CLU, SORL1, ABCA7, PICALM, BIN1, junto con CD2AP y EPHA1, afectan a procesos de endocitosis o a la función lisosomal y autofágica, sistemas celulares críticos para la eliminación de proteínas mal plegadas y otros desechos celulares (Nixon, 2017).

Entre todos estos genes, TREM2 merece una mención especial debido a que su variante rara R47H confiere un riesgo de Alzheimer de magnitud comparable al del alelo

APOE4 heterocigoto. *TREM2* codifica un receptor expresado principalmente en la microglía que regula funciones clave como la fagocitosis, la supervivencia microglial y la respuesta inflamatoria. De hecho, los portadores de variantes de pérdida de función en *TREM2* muestran una menor capacidad de la microglía para responder adecuadamente a la patología amiloide, lo que subraya la importancia de la respuesta inmune innata en la modulación de la enfermedad (Ulland & Colonna, 2018).

2.3.4. Factores de salud

Diversas condiciones de salud, que pueden interactuar con los mecanismos patogénicos previamente descritos, aumentan el riesgo de desarrollar Alzheimer.

Dentro de este espectro, los factores de riesgo metabólico son contribuyentes importantes. La diabetes mellitus tipo 2, por ejemplo, se asocia con un riesgo de Alzheimer incrementado entre un 100% y un 400% (L. Li & Hölscher, 2007). El colesterol elevado en la mediana edad se relaciona con un riesgo aumentado en un ~110% décadas después (Anstey et al., 2017). La hipertensión arterial continuada desde la mediana edad hasta etapas avanzadas de la vida también eleva el riesgo en un ~70%, un vínculo que se explica por sus efectos sobre la vasculatura cerebral (McGrath et al., 2017). Asimismo, la obesidad durante la mediana edad se relaciona con un incremento del riesgo de Alzheimer del ~50%, a través de mecanismos que comprenden inflamación sistémica, resistencia a la insulina, disfunción vascular y alteraciones hormonales. No obstante, esta asociación con la obesidad es más compleja en edades avanzadas, donde la relación es menos clara (Alford et al., 2018). Notablemente, la presencia del "síndrome metabólico", que agrupa varios de estos factores, potencia el riesgo de deterioro cognitivo y demencia más allá del efecto de cada componente aislado (Solfrizzi et al., 2011).

Más allá de la salud metabólica, la integridad de nuestros sistemas sensoriales también juega un papel crucial. La pérdida de audición o hipoacusia, particularmente si es temprana y no se corrige, ha sido consistentemente vinculada con un mayor riesgo de desarrollar demencia en general (Thomson et al., 2017). Estudios como el de Lin et al. (2011) sugieren un riesgo similar para la enfermedad de Alzheimer, con un aumento estimado del 20% en la probabilidad de desarrollarla por cada 10 dB de pérdida auditiva. Los mecanismos propuestos para esta asociación abarcan: una mayor carga cognitiva debida al esfuerzo auditivo, cambios cerebrales por privación sensorial, o mayor aislamiento social a raíz de las dificultades comunicativas.

Finalmente, la integridad física del cerebro también emerge como un factor relevante. Los traumatismos craneoencefálicos (TCE), ya sean de carácter moderado o severo, así como los TCEs leves pero repetitivos, como los que ocurren en ciertos deportes, se asocian con un riesgo incrementado de demencia años después del evento. Un historial de TCE incrementa el riesgo de desarrollar Alzheimer en hasta un ~50% (H.-K. Wang et al., 2012).

2.3.5. Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida

Además de los factores de salud intrínsecos y la predisposición genética, una amplia gama de factores relacionados con el estilo de vida y el entorno modulan significativamente el riesgo de desarrollar Alzheimer. Estos factores no se dan de manera aislada, sino que se relacionan e interactúan estrechamente. En este sentido,

los porcentajes concretos de riesgo asociados a cada factor deben interpretarse con cautela, y su valor es principalmente orientativo. A continuación, menciono algunos ejemplos de factores cuya relación con el estilo de vida ha sido estudiada, sin pretensión de que la lista sea exhaustiva sino más bien ilustrativa.

Así, por ejemplo, la actividad física regular ejerce un claro efecto protector. Aquellas personas que no realizan actividad física o realizan muy poca, tienen un riesgo hasta un ~40% mayor de desarrollar Alzheimer en comparación con personas que realizan actividad moderada, y un ~60% mayor frente a quienes mantienen una actividad intensa (Guure et al., 2017). Los mecanismos subyacentes son extensos, dada la influencia del ejercicio en la función cardiovascular, la inflamación sistémica, los factores neurotróficos, e incluso en otros aspectos del estilo de vida como el sueño o la interacción social.

La nutrición también emerge como un factor relevante. Indicadores de una nutrición deficiente se han asociado con un mayor riesgo de progresión clínica dentro del espectro del Alzheimer. Específicamente, un perfil nutricional pobre se ha vinculado con un riesgo hasta un ~40% mayor, mientras que una calidad de dieta pobre lo ha hecho con un riesgo hasta un ~20% mayor, ambos de forma independiente al índice de masa corporal (Doorduijn et al., 2023). Complementariamente, el análisis de patrones dietéticos específicos, como la dieta mediterránea, ha revelado que los sujetos con menor adherencia a sus recomendaciones presentan entre un 50% y un 70% más de riesgo de desarrollar Alzheimer (Y. Gu et al., 2010).

Las alteraciones del sueño se asocian con un riesgo un ~55% mayor de desarrollar Alzheimer, y un riesgo hasta un ~278% mayor de presentar biomarcadores compatibles con Alzheimer preclínico (Bubu et al., 2017). La deficiencia de sueño se relaciona con mayor deposición de A β e hiperfosforilación de tau, estrés oxidativo, neuroinflamación, niveles elevados de glucocorticoides, reducción de la plasticidad sináptica y afectación de los factores neurotróficos cerebrales (Lv et al., 2022). Sin embargo, esta relación es compleja, ya que existe una bidireccionalidad y retroalimentación entre la patología del Alzheimer y las alteraciones de sueño que dificulta establecer una causalidad clara (C. Wang & Holtzman, 2020).

Con respecto al tabaco, aunque históricamente existió controversia, análisis críticos han señalado la influencia de la financiación de la industria tabaquera en estudios que minimizaban su impacto (Cataldo et al., 2010). La revisión de estudios independientes realizada por Durazzo et al., (2014) destaca hallazgos consistentes sobre un mayor riesgo de Alzheimer asociado al tabaquismo, a menudo dependiente de la dosis. Citan estudios en fumadores activos que hallan un riesgo incrementado entre un 80- 200%, según el estudio y el consumo. En exfumadores, la evidencia es más mixta; algunos estudios encuentran un riesgo incrementado entre un 50-100%, mientras otros no hallaron efectos significativos.

Los datos epidemiológicos que relacionan el consumo de alcohol con el Alzheimer también han sido históricamente controvertidos, con un consumo crónico elevado asociado de manera más consistente con un mayor riesgo de Alzheimer, pero algunos estudios sugiriendo que el consumo en dosis bajas podría incluso tener un efecto protector. Estos resultados, sin embargo, han sido discutidos, ya que podrían ser atribuibles a efectos como que muchas personas abstemias lo son por motivos de salud (Roizen et al., 2013). Los estudios experimentales en modelos animales y celulares no

ofrecen resultados definitivos para dosis bajas, pero en dosis altas sí muestran un incremento del riesgo de demencia ([Chandrashekar et al., 2023](#)).

El bienestar psicológico también es un factor modulador. Los síntomas depresivos en edades avanzadas se relacionan con un riesgo hasta un ~100% mayor de desarrollar Alzheimer ([Barnes et al., 2012](#)). La ansiedad se ha vinculado con un aumento del riesgo de hasta el ~50% ([Becker et al., 2018](#)), y el estrés continuado con un riesgo hasta un 60% mayor ([Johansson et al., 2010](#)).

El aislamiento social y la soledad percibida aumentan el riesgo de Alzheimer. Reportar sentirse solo frecuentemente se ha asociado con estimaciones de un riesgo entre un 70% y un 150% superior ([Sundström et al., 2020](#)). De igual modo, mediciones objetivas de ausencia de contacto social frecuente o participación en actividades sociales también se vinculan con un mayor riesgo de demencia ([Kuiper et al., 2015](#)).

La exposición continuada a la contaminación del aire se ha relacionado con un mayor riesgo de Alzheimer. La contaminación por diversos elementos atmosféricos se ha asociado con un riesgo hasta un ~30% mayor. Las partículas finas (PM2.5) han sido particularmente estudiadas; aunque un metaanálisis les atribuye un riesgo hasta un 95% mayor, la alta variabilidad de los resultados individuales impide conclusiones definitivas, subrayando la necesidad de más investigación. Estas partículas, además de contribuir a la inflamación sistémica vía pulmonar, pueden acceder al cerebro e incrementar el estrés oxidativo y la neuroinflamación ([Fu & Yung, 2020](#)).

Finalmente, la reserva cognitiva, concepto que se refiere a la capacidad del cerebro para tolerar un mayor grado de neuropatología antes de manifestar síntomas clínicos, resulta crucial. Aunque la reserva cognitiva en sí misma no es un factor de estilo de vida sino un constructo que refleja una capacidad cerebral, diversos factores de estilo de vida contribuyen a su desarrollo a través de experiencias que implican un compromiso cognitivo sostenido ([Stern & Munn, 2010](#)). Un nivel educativo bajo se asocia con un riesgo un ~80% mayor de desarrollar Alzheimer; además, personas con alta educación y patología cerebral significativa tienden a presentar menos síntomas ([Meng & D'Arcy, 2012](#)). La complejidad ocupacional también influye: con un efecto protector de la complejidad social e intelectual del empleo. Por ejemplo, trabajos con menor interacción social se han asociado con un riesgo un 20% mayor de Alzheimer ([Andel et al., 2005](#)). La participación frecuente en actividades de ocio cognitivamente estimulantes se asocia con menor riesgo ([Stern & Munn, 2010](#)); un estudio en gemelas encontró que aquellas menos activas intelectual o culturalmente tenían un riesgo un ~140% mayor que sus hermanas más activas ([Crowe et al., 2003](#)). El bilingüismo y multilingüismo también parecen contribuir, ya que las personas bilingües que desarrollan Alzheimer muestran síntomas unos 4 años más tarde y reciben el diagnóstico unos 2 años después que las monolingües, efecto atribuido al ejercicio mental constante de gestionar múltiples sistemas lingüísticos ([Paulavicius et al., 2020](#)).

2.3.6. Nivel socioeconómico

El nivel socioeconómico es un determinante social importante del riesgo de demencia, incluyendo el Alzheimer. La variabilidad en sus efectos es amplia y dependiente del contexto (por ejemplo, en función del país y el acceso a servicios de salud y educativos). No obstante, un nivel socioeconómico más bajo se asocia consistentemente con un mayor riesgo ([A. Y. Wang et al., 2023](#)). En lugar de ser un

factor causal directo, actúa como un proxy que refleja la confluencia de otros factores de riesgo, especialmente relacionados con la salud y el estilo de vida. En general, un nivel socioeconómico bajo se vincula con mayor carga de riesgo vascular y metabólico, peor salud general, mayor estrés crónico, peor nutrición y menor acceso a oportunidades educativas y otros factores de la reserva cognitiva.

2.3.7. Historia familiar

Los antecedentes familiares de Alzheimer, particularmente en primer grado (padres o hermanos), constituyen uno de los factores de riesgo más potentes y consistentemente replicados. Estudios clásicos como el de Silverman et al. (1994) estiman que el riesgo acumulado de desarrollar Alzheimer a lo largo de la vida para una persona con antecedentes familiares aumenta entre un 100% y un 200% (una persona sin antecedentes presentaba un ~12% de riesgo, mientras que una con antecedentes llegaba al ~30%). El riesgo asociado a la historia familiar es mucho mayor a edades más tempranas, llegando a ser más de 10 veces superior en personas en los 60s o 70s, mientras que va disminuyendo con la edad. Esto sugiere que los factores familiares contribuyen de manera importante a la aparición más temprana de la enfermedad.

Esta asociación no refleja una única causa, sino que actúa como un proxy de una compleja interacción de factores genéticos compartidos y factores ambientales o de estilo de vida comunes (Donix et al., 2012). Los familiares de primer grado comparten, en promedio, el 50% de su material genético, lo que implica una mayor probabilidad de compartir también una carga acumulada de múltiples variantes de riesgo poligénico, incluyendo la influencia de genes de susceptibilidad que podrían aún no estar plenamente identificados (de la Fuente et al., 2022). Adicionalmente, suelen compartir un mismo entorno socioeconómico y cultural durante la infancia y adolescencia, lo que influye en factores como la nutrición temprana, el acceso a la educación y la exposición a factores ambientales. Aunque en la edad adulta los estilos de vida pueden divergir, a menudo persisten similitudes en hábitos dietéticos, niveles de actividad física, tabaquismo o consumo de alcohol, aprendidos o mantenidos dentro del entorno familiar, especialmente fuertes entre hermanos, pero también entre padres e hijos. Finalmente, se suma la tendencia a compartir predisposiciones, genéticas y/o ambientales, a otras condiciones médicas que son, a su vez, factores de riesgo para el Alzheimer, como enfermedades cardiovasculares o diabetes tipo 2.

2.3.8. Combinaciones e interacciones

En esta sección he presentado los principales factores de riesgo para el Alzheimer. Además de los factores por separado, existe gran cantidad de interacciones entre ellos. Por ejemplo, *APOE4* presenta un número elevado de interacciones con factores de riesgo relacionados con el estilo de vida. Sin embargo, para limitar la extensión de este manuscrito, ya que la investigación de estas interacciones no es el foco principal de este trabajo, no entraré más en detalle en las distintas interacciones.

Sin embargo, si debo comentar una combinación de especial interés para esta tesis doctoral, ya que será utilizada para definir grupos de riesgo en capítulos posteriores, es el riesgo combinado de historia familiar y *APOE4*. La combinación de tener antecedentes familiares de primer grado y ser portador del alelo *APOE4* resulta en un riesgo sustancialmente elevado de desarrollar Alzheimer. Estudios que analizan ambos

efectos sugieren que estos factores interactúan, de modo que el riesgo combinado es considerablemente mayor que el asociado a cada factor por separado. Por ejemplo, tener antecedentes familiares puede aproximadamente duplicar el riesgo ya conferido por ser portador de *APOE4* (W. Huang et al., 2004), resultando en estimaciones de riesgo acumulado muy elevadas para estos individuos (Cupples et al., 2004). Esto convierte a las personas que presentan la combinación de antecedentes familiares de primer grado y *APOE4* en uno de los grupos con mayor susceptibilidad conocida para desarrollar Alzheimer esporádico.

2.4. Progresión clínica

Nuestra comprensión del Alzheimer ha evolucionado de manera inversa a su propia progresión natural. Durante mucho tiempo, la investigación se enfocó principalmente en la demencia, su manifestación más tardía y evidente. Sin embargo, los avances en biomarcadores han revelado que los procesos patológicos subyacentes al Alzheimer se inician décadas antes de que emerjan los síntomas clínicos. Este descubrimiento ha impulsado un cambio paradigmático fundamental, desplazando el foco de la investigación hacia las etapas más tempranas. Para contextualizar el enfoque de esta tesis en la detección temprana, exploraré este continuo retrocediendo desde la demencia hasta la fase preclínica, integrando la evolución de los criterios diagnósticos.

2.4.1. Demencia por enfermedad de Alzheimer

La demencia representa la etapa final y clínicamente más reconocible del continuo del Alzheimer, caracterizada por un deterioro cognitivo lo suficientemente severo como para interferir significativamente con la independencia en las actividades de la vida diaria. Históricamente, el diagnóstico del Alzheimer se apoyaba casi exclusivamente en la evaluación clínica de los síntomas. Ya los criterios de 1984 (McKhann et al.) calificaban estos diagnósticos como "probables", reservando la etiqueta de "definitivo" para la confirmación histopatológica post-mortem. Es importante notar que gran parte de la investigación acumulada sobre Alzheimer se basa en grupos clasificados mediante estos diagnósticos clínicos "probables", aunque no se diga explícitamente. Resulta fundamental tener esto en cuenta al interpretar los distintos estudios.

En 2011, McKhann et al. publicaron criterios actualizados que refinaban esta aproximación, considerando demencia por Enfermedad de Alzheimer (EA) probable cuando se cumplían varios criterios: (1) un inicio insidioso y gradual, a lo largo de meses y años, con un empeoramiento progresivo de la cognición; (2) una historia clínica previa que no sugiriese otras enfermedades como causa principal del deterioro; y (3) un perfil distintivo de déficits cognitivos, que podía manifestarse como la presentación amnésica más común (con dificultades primarias en el aprendizaje y recuerdo de información reciente, acompañadas de disfunción en al menos otro dominio), o bien como presentaciones alternativas no amnésicas (el síntoma inicial más prominente podía ser lingüístico, visuoespacial, o ejecutivo; pero debían existir déficits en otros dominios aparte del inicial).

Los criterios de McKhann et al. (2011) no solo definieron la EA probable, sino que también establecieron la categoría de EA posible para situaciones con un patrón cognitivo compatible pero con elementos atípicos, como un inicio súbito o indicios de etiología mixta. De forma crucial, este mismo artículo comenzó a integrar formalmente

los biomarcadores, dando lugar a categorías diagnósticas como "EA probable o posible con evidencia del proceso patofisiológico de EA". Estas se aplicaban cuando los hallazgos clínicos se veían respaldados por biomarcadores positivos, aumentando así la certeza del diagnóstico, aunque la confirmación definitiva seguía requiriendo evidencia histopatológica post-mortem.

La brecha entre el diagnóstico clínico y la confirmación patológica definitiva, incluso en la fase de demencia, queda bien ilustrada por el trabajo de Beach et al. (2012). Su estudio comparó diagnósticos de centros especializados (2005-2010) con los hallazgos histopatológicos post-mortem. Utilizando un criterio intermedio comúnmente aceptado para definir el umbral neuropatológico (placas neuríticas moderadas/frecuentes y estadio de Braak III-VI), solo el 83.3% de los pacientes diagnosticados clínicamente con 'EA Probable' cumplían ese umbral en la autopsia. Por otro lado, el 39.5% de los casos diagnosticados clínicamente como 'No Alzheimer' sí presentaban suficiente patología post-mortem como para superar ese mismo umbral. Estos datos evidencian la diferencia entre síntomas y patología cerebral, así como la dificultad del diagnóstico puramente clínico, un reto que se intensifica mucho más en las fases tempranas del continuo de la enfermedad.

2.4.2. Deterioro cognitivo leve (MCI)

Retrocediendo un paso desde la demencia en el continuo del Alzheimer, encontramos el Deterioro Cognitivo Leve (MCI, del inglés "*Mild Cognitive Impairment*"), una etapa sindrómica intermedia de crucial importancia. El MCI se sitúa entre los cambios cognitivos propios del envejecimiento normal y el deterioro incapacitante que define a la demencia. Su diagnóstico requiere un déficit objetivo en algún dominio cognitivo, evidenciado por un rendimiento en pruebas neuropsicológicas significativamente inferior al esperado para la edad y nivel educativo. A esto debe sumarse una percepción de declive cognitivo, ya sea por parte del propio paciente, de un informador cercano o de un clínico que haya seguido su evolución. La diferencia fundamental con la demencia radica en que, si bien las personas con MCI pueden experimentar dificultades en tareas funcionales complejas, conservan en gran medida su independencia en la vida diaria, requiriendo mínima ayuda (Albert et al., 2011).

Es importante destacar que el deterioro MCI no es una condición exclusiva del Alzheimer, sino que puede preceder a otras demencias. Se considera "MCI compatible con Alzheimer" cuando el perfil de déficits cognitivos es congruente con la sintomatología típica de esta enfermedad. El cuadro más característico es el amnésico, caracterizado por problemas en la memoria episódica y la habilidad para aprender y retener información nueva. Siguiendo una evolución similar a la de los criterios para demencia, también se contempla la incorporación de biomarcadores in vivo para aumentar la certeza sobre la etiología subyacente (Albert et al., 2011).

Aunque el MCI implica un riesgo elevado de progresión a demencia, no todos los individuos afectados siguen ese camino. Las tasas de conversión varían considerablemente entre estudios, reflejando posibles diferencias en criterios diagnósticos o metodologías de seguimiento. La revisión de Tahami Monfared et al. (2022) documenta que hasta un 15% de los diagnósticos de MCI pueden revertir a un estado cognitivo normal, mientras que otros casos permanecen estables durante años o, efectivamente, progresan a demencia. Las tasas anuales de progresión pueden

oscilar entre un 6% y un 39%. Notablemente, los individuos con MCI que presentan biomarcadores positivos de Alzheimer muestran tasas de progresión mucho más altas, alcanzando el ~50-60% en 3 años, en marcado contraste con el ~5-24% para aquellos con biomarcadores negativos en el mismo periodo.

2.4.3. Declive cognitivo subjetivo (SCD)

Continuando nuestro recorrido hacia las fases más tempranas del continuo, encontramos el Declive Cognitivo Subjetivo (SCD, del inglés, “*Subjective Cognitive Decline*”). Este término describe un estado en el que la persona percibe un declive de sus capacidades cognitivas comparado con su funcionamiento previo, a pesar de obtener resultados dentro del rango normal en pruebas neuropsicológicas ([Jessen et al., 2014, 2020](#)).

La interpretación del SCD requiere cautela, ya que las percepciones subjetivas de deterioro son comunes con la edad, pero pueden reflejar factores no neurodegenerativos, como estrés, trastornos del sueño, estado anímico, medicación, o simplemente mayor conciencia de los olvidos cotidianos. No obstante, estas percepciones también pueden constituir la primera manifestación sintomática de un proceso patológico incipiente. En un contexto donde la monitorización longitudinal sistemática del deterioro cognitivo mediante pruebas sensibles no es una realidad para la mayoría debido a su coste, el SCD puede ser una valiosa señal de alerta temprana.

Para potenciar su valor predictivo, es fundamental identificar aquellos casos con mayor probabilidad de reflejar patología subyacente. En esta línea, [Jessen et al. \(2014, 2020\)](#) proponen un marco operativo que aborda este objetivo desde dos perspectivas complementarias: primero, mediante un diagnóstico diferencial que descarte otras posibles causas; y, segundo, a través de la identificación de características específicas (“SCD plus”) que incrementan la probabilidad de una base neurodegenerativa, como la confirmación del declive por un observador externo. Siguiendo la evolución conceptual ya observada para la demencia y el MCI, este enfoque diagnóstico del SCD se ha enriquecido en años recientes con la progresiva incorporación de biomarcadores biológicos.

La evidencia longitudinal respalda consistentemente el valor predictivo del SCD. Un estudio de ([Reisberg et al., 2010](#)) siguió durante años a adultos mayores sin deterioro cognitivo objetivamente medible, revelando que aquellos con SCD al inicio del estudio presentaban un riesgo un ~350% mayor de progresar a MCI. En términos de conversión global, el 54% de los participantes con SCD desarrollaron MCI durante el seguimiento, frente a solo el 15% del grupo sin SCD. Además, la progresión fue notablemente más rápida en el grupo con SCD, con un tiempo medio hasta el diagnóstico de MCI de 5.3 años, en contraste con los 8.8 años del grupo control. El meta-análisis de ([Mitchell et al., 2014](#)) confirma esta asociación entre SCD y mayor riesgo de progresión, aunque también subraya una considerable variabilidad entre estudios en las tasas de riesgo específicas, probablemente atribuible a diferencias metodológicas. Si bien este metaanálisis no da datos para la progresión a MCI en individuos sin SCD, sí que ofrece una comparación directa en la progresión a demencia: los individuos con SCD al inicio del estudio mostraron una tasa de conversión del ~2.3% anual, frente al ~1.0% en aquellos sin SCD.

Estos hallazgos subrayan que el SCD, si bien no constituye un diagnóstico patológico, representa un indicador de riesgo. No obstante, hay que matizar que la mayoría de los estudios citados se refieren a la progresión hacia demencia en general. Aunque el SCD se asocia claramente con un mayor riesgo de deterioro cognitivo posterior, su vinculación específica con la enfermedad de Alzheimer, cuando se basa únicamente en la evaluación clínica, es relativamente más débil. La confirmación de una etiología Alzheimer subyacente requiere, como se explorará más adelante, la evidencia aportada por biomarcadores.

2.4.4. Fase preclínica asintomática de la enfermedad de alzheimer

Culminando nuestro recorrido inverso por el continuo del Alzheimer, llegamos a la etapa más temprana y actualmente de mayor interés en la investigación: la fase preclínica asintomática. Esta se caracteriza por la ausencia total de manifestaciones clínicas, ni siquiera aquellas percibidas de forma subjetiva como en el SCD, y representa la materialización del cambio paradigmático descrito al inicio del capítulo: la transformación del Alzheimer desde una entidad definida por manifestaciones clínicas hacia una conceptualización biológica con procesos patológicos identificables décadas antes de cualquier síntoma detectable.

El conocimiento de que las alteraciones neuropatológicas del Alzheimer preceden a las manifestaciones clínicas no es nuevo. Estudios post-mortem ya habían evidenciado la presencia extensa de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en individuos que habían fallecido sin deterioro cognitivo aparente. Sin embargo, hasta el desarrollo reciente de biomarcadores fiables in vivo, este conocimiento tenía escasa aplicabilidad práctica, manteniendo la conceptualización clínica como única alternativa viable para el diagnóstico.

La formalización definitiva de esta fase llegó con el marco de investigación propuesto por el *National Institute on Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) en 2018. Este enfoque revolucionó la definición del Alzheimer al establecerla exclusivamente en términos biológicos mediante biomarcadores específicos de patología amiloide y tau ([Jack Jr. et al., 2018](#)). Como examinaremos en detalle en la siguiente sección dedicada a biomarcadores, esta perspectiva posibilita no solo investigar las etapas más tempranas del Alzheimer, sino también reenfocar los esfuerzos terapéuticos hacia estadios donde la intervención podría resultar más efectiva.

La investigación ha revelado que la prevalencia de esta fase preclínica es considerable. Si bien es un campo en constante evolución donde las cifras dependen del biomarcador concreto utilizado y se actualizan con la aparición de herramientas más fiables, diversos metaanálisis sugieren una prevalencia de al menos entre el 20 y el 30% en adultos mayores sin deterioro cognitivo. Esta proporción, además, aumenta con la edad, pasando de un ~16.5% a los 53 años a un ~53% a los 86 años ([Parnetti et al., 2019](#)). Es crucial tener en cuenta, sin embargo, que no todos los sujetos que presentan biomarcadores positivos llegarán a desarrollar síntomas.

La identificación de individuos en fase preclínica representa, por tanto, un desafío clínico y una oportunidad para la investigación simultáneamente. Esta etapa ofrece la ventana temporal más amplia para intervenciones potencialmente modificadoras de la enfermedad, cuando el daño neuronal es aún limitado y posiblemente reversible. La caracterización adecuada de esta fase y la identificación de individuos en riesgo

dependen fundamentalmente de los biomarcadores específicos disponibles. La comprensión de esta fase preclínica y la necesidad de identificarla tempranamente son pilares fundamentales de esta tesis doctoral y el proyecto en el que esta se enmarca, que tienen como uno de sus objetivos principales la búsqueda de biomarcadores fiables de esta etapa preclínica.

2.5. Sistema AT(N) y biomarcadores

La fase preclínica asintomática que acabamos de describir sería una mera construcción teórica sin la existencia de biomarcadores capaces de detectar los procesos patológicos subyacentes. Estas herramientas han transformado profundamente nuestra comprensión de la enfermedad, al permitir visualizar su progresión biológica incluso décadas antes de las primeras manifestaciones clínicas.

Un biomarcador se define como un parámetro biológico medible que refleja un proceso específico del organismo, ya sea normal o patológico. En el contexto del Alzheimer, el biomarcador ideal debería cumplir múltiples criterios: detectar aspectos fundamentales de la patología, mostrar cambios a lo largo del tiempo que reflejen la progresión de la enfermedad, correlacionarse con manifestaciones clínicas una vez éstas aparecen, y predecir la evolución futura. Además, para su aplicabilidad clínica, deben ser accesibles, reproducibles, mínimamente invasivos, y coste-efectivos.

2.5.1. El sistema AT(N): Una definición biológica del Alzheimer

El marco conceptual que actualmente organiza los biomarcadores del Alzheimer es el sistema ATN, propuesto por el NIA-AA en 2018 ([Jack Jr. et al., 2018](#)). Este sistema clasifica los biomarcadores en tres categorías fundamentales según el proceso patológico que reflejan: (1) A se refiere a aquellos que detectan la presencia de patología A β , (2) T agrupa los biomarcadores de patología tau, y (3) N engloba los biomarcadores que evidencian neurodegeneración, es decir, daño o pérdida neuronal.

Esto produce un sistema binario donde cada categoría puede ser positiva o negativa, con ocho posibles perfiles biológicos, desde A-T-N- hasta A+T+N+. Según este marco, la presencia de patología amiloide (A+) es condición necesaria para diagnosticar como "Alzheimer biológico", independientemente del estado clínico.

El sistema ATN representa un gran avance con respecto a la conceptualización clínica previa, ofreciendo oportunidades de diagnóstico e intervención en fases mucho más tempranas del continuo. Sin embargo, también conlleva limitaciones importantes. La presencia de biomarcadores positivos, aunque aumenta el riesgo de progresión, no proporciona una predicción precisa sobre cómo o cuándo ocurrirá esta progresión. Muchos individuos, incluso presentando biomarcadores positivos, se mantienen cognitivamente estables durante años o incluso no llegan a desarrollar nunca sintomatología clínica.

En este sentido, otros grupos como el *International Working Group* (IWG) han advertido sobre los riesgos de realizar diagnósticos basados exclusivamente en biomarcadores. Algunos estudios revelan que más del 80% de los sujetos A+ permanecen cognitivamente sanos en seguimientos de 5-6 años, con un riesgo acumulado de desarrollar demencia a lo largo de la vida de solo entre un 5% y un 42%. Estos datos sugieren que más de la mitad de los casos diagnosticados únicamente en

base a biomarcadores nunca llegarían a desarrollar demencia. Por estas razones, el IWG recomienda que los diagnósticos clínicos de Alzheimer, a pesar de la nueva conceptualización biológica, se sigan restringiendo a casos donde existan tanto biomarcadores positivos como sintomatología clínica. Aquellos individuos con biomarcadores positivos pero sin síntomas clínicos deberían considerarse únicamente "en riesgo de progresión a Alzheimer" (Dubois et al., 2021).

Esta situación pone de manifiesto la necesidad de seguir desarrollando biomarcadores con mayor capacidad predictiva, que permitan generar modelos precisos sobre la progresión individual en el continuo del Alzheimer y el desarrollo de sintomatología clínica.

2.5.2. Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (CSF)

El líquido cefalorraquídeo (CSF, del inglés "*Cerebrospinal Fluid*") constituye una ventana molecular única hacia los procesos patológicos del Alzheimer. Su contacto directo con el parénquima cerebral lo convierte en un reflejo fiel de los cambios bioquímicos que ocurren en el cerebro.

Biomarcadores de patología amiloide (A): El biomarcador más establecido es la concentración del péptido β -amiloide de 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$). Paradójicamente, niveles disminuidos de $A\beta_{42}$ en CSF son característicos del Alzheimer, ya que se interpretan como un reflejo de su secuestro y agregación en placas amiloides cerebrales. Para mejorar la precisión diagnóstica, se utiliza cada vez más el ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, donde $A\beta_{40}$ actúa como control interno al ser más abundante y menos propenso a la agregación (Pérez-Grijalba et al., 2019). Sin embargo, como se comentó en secciones anteriores, la toxicidad del $A\beta$ se relaciona más con los oligómeros solubles que con las placas. Aunque se están investigando métodos para medir estos oligómeros, persisten desafíos técnicos por su baja concentración, inestabilidad y heterogeneidad (Shea & Daggett, 2022).

Biomarcadores de patología tau (T): El biomarcador tradicional ha sido la concentración de proteína tau fosforilada en el residuo 181 (p-tau181). Recientemente, sin embargo, p-tau217 y p-tau231 están ganando prominencia (Ashton et al., 2022). Aunque niveles elevados de todas estas formas de p-tau indican una hiperfosforilación activa de tau, la evidencia reciente sugiere que p-tau217 y p-tau231 están más íntimamente ligadas a la presencia de patología $A\beta$ y emergen antes en el continuo, aunque este es un campo en rápida evolución (Ashton et al., 2025).

Biomarcadores de neurodegeneración (N): Distintos marcadores reflejan diferentes aspectos del daño neuronal. El más clásico, tau total (t-tau), refleja daño neuronal inespecífico por liberación del contenido intracelular de neuronas dañadas o moribundas (Zetterberg, 2017). Otros indicadores importantes incluyen: (1) marcadores de daño axonal, como la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) (Gaetani et al., 2019), (2) marcadores de daño sináptico, como la neurogranina (Ng), proteína asociada al sinaptosoma 25 (SNAP-25) y proteína de densidad postsináptica 95 (PSD-95) (Kivisäkk et al., 2022), (3) marcadores de activación glial e inflamación, como la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), YKL-40 y TREM2 soluble (Janelidze et al., 2018; Suárez-Calvet et al., 2019), y (4) fragmentos específicos derivados de APP, como sAPP β (Tang et al., 2020).

Las principales ventajas de los biomarcadores en CSF incluyen alta sensibilidad y especificidad, detección temprana, y análisis múltiple en una sola muestra. Sin embargo, la obtención mediante punción lumbar es invasiva y requiere personal especializado, limitando su uso principalmente a investigación. Esto ha impulsado el desarrollo de alternativas menos invasivas, como los biomarcadores en sangre.

2.5.3. Biomarcadores en sangre

El desarrollo de biomarcadores sanguíneos representa uno de los avances más prometedores de la última década en el campo del Alzheimer. La posibilidad de detectar la patología cerebral mediante un simple análisis de sangre transformaría radicalmente el seguimiento de la enfermedad, superando las barreras que limitan el uso del CSF.

Biomarcadores de patología amiloide (A): La detección de patología amiloide en sangre presentó inicialmente desafíos técnicos considerables. Las concentraciones plasmáticas de A β son aproximadamente diez veces menores que en CSF, y la abundancia de proteínas plasmáticas y factores periféricos puede interferir con su medición precisa. Sin embargo, el desarrollo de técnicas ultrasensibles como los inmunoensayos Simoa (*Single Molecule Array*) y la espectrometría de masas ha permitido lograr avances notables. Actualmente, el ratio A β 42/40 plasmático muestra correlaciones significativas con su contraparte en CSF ($r = 0.4-0.7$) y una clasificación concordante de más del 80% de los individuos según su estado amiloide ([Nakamura, Kaneko, et al., 2018](#); [Schindler et al., 2019](#)).

Biomarcadores de patología tau (T): Los marcadores plasmáticos de tau han seguido un desarrollo paralelo. Los niveles de p-tau181, p-tau217 y p-tau231 en sangre muestran correlaciones con CSF ($r = 0.3-0.7$) y concordancia diagnóstica superior al 80% en la clasificación de individuos ([Ashton et al., 2021](#); [Karikari et al., 2020](#); [Palmqvist et al., 2020](#)).

Biomarcadores de neurodegeneración (N): En cuanto a los marcadores de neurodegeneración, el panorama es más heterogéneo. Mientras que NfL y GFAP mantienen buenas correlaciones entre plasma y CSF, permitiendo su uso como indicadores fiables de daño neuronal ([Mattsson et al., 2017](#); [Pereira et al., 2021](#)), otros marcadores como tau total muestran correlaciones muy pobres en sangre ($r < 0.2$) ([Mattsson et al., 2016](#)).

A pesar de los desafíos pendientes, los biomarcadores sanguíneos están transitando rápidamente del laboratorio a la clínica. Su accesibilidad, bajo coste relativo, posibilidad de mediciones seriadas y alta aceptación por los pacientes los convierten en candidatos ideales para el cribado poblacional y la monitorización terapéutica. El ritmo acelerado de avances en este campo augura un futuro cercano donde un análisis de sangre podría constituir la primera línea de evaluación diagnóstica, complementándose con otros biomarcadores para maximizar la precisión, especialmente en las fases más tempranas.

2.5.4. Biomarcadores en neuroimagen

Mientras que los biomarcadores fluidos nos proporcionan una ventana a la bioquímica del Alzheimer, la neuroimagen ofrece una perspectiva complementaria y espacialmente localizada. Estas técnicas permiten visualizar directamente tanto la acumulación de proteínas patológicas como sus consecuencias sobre la estructura y función cerebral.

2.5.4.1. PET

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) molecular se ha convertido en una herramienta fundamental para visualizar las patologías centrales del Alzheimer. Esta técnica utiliza pequeñas cantidades de moléculas marcadas radiactivamente (trazadores) que, tras ser inyectadas, viajan al cerebro y se unen selectivamente a las proteínas de interés.

Biomarcadores de patología amiloide (A): Los trazadores para amiloide fueron los primeros desarrollados específicamente para el Alzheimer. Se unen selectivamente a las placas de A β , alcanzando una precisión diagnóstica del 88-98% comparada con confirmación histopatológica post-mortem ([Clark et al., 2012](#)). Sin embargo, el PET amiloide también presenta limitaciones importantes: los trazadores están diseñados para detectar las placas fibrilares, no los oligómeros solubles de A β que se consideran más neurotóxicos. Además, su señal tiende a alcanzar un nivel máximo temprano en el curso de la enfermedad ([Fodero-Tavoletti et al., 2009](#)).

Biomarcadores de patología tau (T): Los trazadores de tau se desarrollaron más tarde debido a la complejidad estructural de estos agregados y su localización intracelular. Estos trazadores han mejorado progresivamente en especificidad, revelando patrones de distribución espaciotemporal que reflejan la progresión clínica. A diferencia del PET amiloide, la señal de PET-tau correlaciona fuertemente con el deterioro cognitivo actual y futuro, potenciando su valor pronóstico ([La Joie et al., 2020](#)). Persisten, no obstante, limitaciones en la detección de ciertas formas de tau patológica ([Leuzy et al., 2019](#)).

Biomarcadores de neurodegeneración (N): El PET con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) constituye un biomarcador establecido de neurodegeneración, aunque no específico del Alzheimer. Utiliza un análogo radiactivo de la glucosa para mapear el metabolismo cerebral regional, revelando patrones característicos de hipometabolismo en el Alzheimer, como se describió previamente en la sección sobre el modelo metabólico. Estos cambios predicen la conversión de MCI a demencia y pueden aparecer años antes de los síntomas, aunque generalmente después de la positividad amiloide ([Frisoni et al., 2013](#)). Notablemente, los portadores de APOE4 pueden mostrar alteraciones metabólicas desde la edad adulta temprana, muchas décadas antes de posibles síntomas ([Brandon et al., 2018](#)). Como otros marcadores de neurodegeneración, su especificidad es limitada, aunque los patrones espaciotemporales son relativamente característicos del Alzheimer.

El PET ofrece ventajas únicas: visualización directa de patologías con excelente localización espacial y detección desde etapas tempranas. Sin embargo, su alto coste, necesidad de infraestructura especializada y exposición a radiación limitan severamente su accesibilidad más allá de la investigación. Estas restricciones impiden su uso como herramienta de cribado poblacional e impulsan el desarrollo de alternativas más accesibles, incluyendo tanto biomarcadores sanguíneos como otras modalidades de neuroimagen.

2.5.4.2. Técnicas de neuroimagen estructural

La neuroimagen estructural ofrece información complementaria sobre los cambios anatómicos cerebrales. Estas técnicas no detectan directamente la patología amiloide o tau, sino que revelan las consecuencias estructurales de la neurodegeneración,

situándose firmemente en la categoría N del sistema ATN. Aunque existen varias modalidades, incluyendo la tomografía computarizada (TC) y el ultrasonido transcraneal, la resonancia magnética (MRI, del inglés, “*Magnetic Resonance Imaging*”) estructural se ha establecido como la modalidad predominante para evaluar estos cambios. Su popularidad se debe a varias ventajas: no utiliza radiación ionizante, proporciona imágenes de alta resolución con excelente contraste entre tejidos, y está ampliamente disponible en entornos clínicos. Esta accesibilidad contrasta con las técnicas PET especializadas, facilitando su integración en la práctica médica rutinaria.

Entre los múltiples cambios estructurales del Alzheimer, tres categorías de biomarcadores han demostrado particular utilidad clínica y de investigación, coincidiendo con características fisiológicas de la demencia descritas en el capítulo 1.

La atrofia cerebral, el marcador más estudiado, puede cuantificarse mediante diversas aproximaciones: volumetría de estructuras específicas como el hipocampo, medición del espesor cortical, o análisis de morfometría basada en vóxel. En el Alzheimer, la atrofia sigue un patrón característico, iniciándose en el lóbulo temporal medial, particularmente hipocampo y corteza entorrinal, antes de extenderse a regiones temporales laterales, parietales y frontales (Pini et al., 2016). Sin embargo, la atrofia macroscópica aparece relativamente tarde, tras la acumulación de patología A β y tau, y más próxima a los síntomas clínicos.

La integridad de la sustancia blanca constituye otro biomarcador relevante, evaluable mediante técnicas como la imagen por tensor de difusión (DTI), que detecta alteraciones microestructurales analizando cómo difunden direccionalmente las moléculas agua a lo largo de los axones. En el Alzheimer, las alteraciones en DTI afectan preferentemente conexiones límbicas como el fórnix, principal vía eferente del hipocampo, así como cuerpo calloso, haz del cíngulo y fórceps mayor y menor. La interpretación de estos hallazgos requiere cautela, ya que mientras los cambios en demencia establecida son consistentes, los resultados en fases tempranas varían considerablemente entre estudios, según la metodología (Bergamino et al., 2021).

El daño vascular puede evaluarse mediante la identificación de características vasculares alteradas, como hiperintensidades de sustancia blanca, microsangrados, infartos lacunares y espacios perivasculares dilatados. La carga y distribución de estas lesiones informa sobre la contribución vascular al deterioro cognitivo, un aspecto cada vez más reconocido en la patogénesis del Alzheimer (Wardlaw et al., 2013).

La resonancia magnética estructural ofrece ventajas significativas: disponibilidad clínica, baja invasividad y capacidad de caracterizar patrones de daño cerebral. Sus limitaciones principales residen en la aparición tardía de cambios detectables y la especificidad limitada de algunos hallazgos. Aunque más accesible que el PET, su coste sigue restringiendo seguimientos frecuentes a gran escala. Por tanto, su papel óptimo combina la caracterización del estadio de neurodegeneración con el seguimiento cuando los recursos lo permiten, complementando la información proporcionada por otros biomarcadores.

2.5.4.3. Técnicas de neuroimagen funcional

Mientras la neuroimagen estructural revela los cambios anatómicos del Alzheimer, las técnicas funcionales capturan la actividad cerebral dinámica. Los cambios

funcionales preceden con frecuencia a las alteraciones estructurales detectables, posicionándolos como biomarcadores potencialmente más tempranos.

Dentro del sistema ATN, estas técnicas se clasifican como biomarcadores de neurodegeneración, pero con una perspectiva distinta a la estructural. En lugar de cuantificar pérdida tisular, detectan alteraciones en neuronas aún presentes pero comprometidas funcionalmente, reflejando procesos centrales como la pérdida y disfunción sináptica descrita en secciones anteriores.

La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) constituye una técnica establecida que evalúa la perfusión cerebral regional mediante trazadores radiactivos. Funcionalmente, el SPECT cumple un papel similar al FDG-PET descrito en la sección sobre PET. Mientras el SPECT mide patrones de flujo sanguíneo cerebral, el FDG-PET evalúa el metabolismo de glucosa. El SPECT presenta ventajas prácticas sobre el PET, incluyendo mayor disponibilidad en centros hospitalarios, menor coste y procedimientos técnicos más sencillos. Sin embargo, ofrece menor resolución espacial y temporal que el PET, limitando la precisión en la localización de alteraciones sutiles. En el contexto del Alzheimer, el SPECT revela patrones característicos de hipoperfusión que correlacionan con la severidad del deterioro cognitivo y la progresión de la enfermedad ([Valotassiou et al., 2018](#)).

La resonancia magnética funcional (fMRI) es la modalidad más utilizada en el continuo del Alzheimer. Detecta cambios en el flujo sanguíneo cerebral mediante el efecto BOLD (del inglés "*Blood Oxygen Level Dependent*"), que aprovecha las diferentes propiedades magnéticas de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada. Cuando las neuronas se activan, el aumento local de flujo sanguíneo genera señales detectables por resonancia magnética. Esta aproximación proporciona una medida indirecta de la actividad neuronal con buena resolución espacial (2-3 mm) pero resolución temporal limitada (segundos), al depender de cambios hemodinámicos y no de la actividad neuronal directa.

Los estudios de fMRI en reposo (rs-fMRI) analizan fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD mientras el sujeto no está realizando ningún tipo de tarea. Uno de los tipos de análisis más comunes durante estado de reposo busca revelar y analizar redes cerebrales funcionalmente conectadas. La red más estudiada en este estado es la "red por defecto" (DMN, del inglés "*Default Mode Network*"), que incluye nodos como la corteza cingulada posterior, el precúneo, corteza prefrontal medial y regiones temporoparietales laterales. En demencia, la conectividad dentro de la DMN está consistentemente reducida. El patrón en MCI es más complejo, con reducciones en algunas áreas de la DMN coexistiendo con aumentos en otras. Otras redes muestran patrones propios: mientras la red de saliencia y la red límbica muestran hiperconectividad en MCI, la red visual presenta disminución consistente tanto en demencia como en MCI ([Badhwar et al., 2017](#)). Estas alteraciones aparecen incluso en fases preclínicas, anticipando la progresión del deterioro cognitivo en individuos con carga amiloide positiva ([Zhu et al., 2022](#)).

Los estudios con tareas cognitivas (task-fMRI) revelan un patrón bifásico característico, especialmente en tareas de memoria. Las fases tempranas muestran hiperactivación hipocampal y prefrontal, seguida de hipoactivación progresiva en estadios avanzados. Existen dos interpretaciones principales para los mecanismos subyacentes a estas alteraciones: la hipótesis compensatoria sugiere que la

hiperactivación inicial refleja esfuerzo adicional para mantener el rendimiento, hasta que el avance del daño lo hace insostenible; mientras que otras propuestas consideran la hiperactivación como intrínsecamente patológica, reflejando disrupciones homeostáticas como el desbalance excitatorio-inhibitorio descrito en el capítulo 1, que contribuyen al daño neuronal y conducen eventualmente a la hipoactivación a medida que la función se deteriora (Sperling et al., 2010; T. T. Tran et al., 2017).

La fMRI ofrece ventajas significativas como biomarcador, particularmente su capacidad para detectar alteraciones funcionales cerebrales de forma no invasiva y con buena resolución espacial, a menudo antes de que la atrofia estructural sea evidente. Sin embargo, presenta limitaciones importantes que restringen su aplicabilidad. Aunque evita la exposición a radiación, su alto coste y la necesidad de colaboración activa del paciente dificultan los estudios longitudinales y a gran escala. Más fundamentalmente, la señal BOLD constituye una medida indirecta y lenta de la actividad neuronal, con una resolución temporal de segundos que no puede capturar los procesos cognitivos que ocurren en milisegundos. Esta discrepancia entre la velocidad de los procesos neuronales y la lentitud de la respuesta hemodinámica limita nuestra comprensión de la dinámica cerebral en tiempo real.

Esta limitación temporal fundamental motiva el uso de otro tipo de técnicas de neuroimagen funcional, la electrofisiología, con técnicas como la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG), que se detallarán en profundidad en el siguiente capítulo y constituirán el foco principal de esta tesis. Estas modalidades registran directamente la actividad electromagnética neuronal con resolución de milisegundos, capturando la comunicación cerebral a su velocidad natural.

2.6. Mensajes clave del Capítulo 2

Este capítulo dedicado a la enfermedad de Alzheimer establece el contexto específico que fundamenta mi trabajo de investigación, sirviendo de puente entre la perspectiva amplia del envejecimiento desarrollada en el primer capítulo y el marco metodológico que abordaremos en el siguiente capítulo.

La revisión de los diversos modelos etiopatogénicos pone de manifiesto la extraordinaria complejidad biológica del Alzheimer, un entramado de múltiples mecanismos patológicos que se entrelazan e interactúan. Esta complejidad, junto con las evidentes lagunas en nuestro conocimiento actual, subraya la necesidad de continuar investigando. Dentro de este panorama, el modelo sináptico emerge con especial relevancia para esta tesis, al situar la disfunción de las conexiones neuronales como un fenómeno central y temprano. Esta perspectiva entronca directamente con la investigación aquí propuesta: la MEG, gracias a su excelente resolución temporal, ofrece una oportunidad única para detectar precisamente esas alteraciones en la comunicación neuronal y los desequilibrios funcionales que podrían preceder a la pérdida neuronal masiva.

El análisis detallado de los factores de riesgo, con particular atención al *APOE4* y la historia familiar, justifica nuestro enfoque en una población cognitivamente intacta pero estratificada según su riesgo. Esta aproximación, orientada a identificar alteraciones sutiles antes de la aparición de síntomas clínicos, se alinea con el cambio paradigmático hacia una definición biológica y temprana del Alzheimer que se ha descrito a lo largo de este capítulo.

Asimismo, la exploración de la progresión clínica y, en particular, de las fases preclínicas, resalta otro aspecto fundamental para esta investigación: la urgencia de identificar biomarcadores tempranos para etapas donde las intervenciones terapéuticas podrían ofrecer el mayor beneficio. Como se ha expuesto, las características neuropatológicas pueden estar acumulándose durante décadas antes de cualquier síntoma observable, lo que enfatiza la importancia crítica de desarrollar herramientas capaces de detectar estas alteraciones en su fase más incipiente.

Finalmente, la revisión de los biomarcadores actualmente disponibles evidencia tanto sus notables avances como sus considerables limitaciones. Si bien los biomarcadores del sistema AT(N) han revolucionado nuestra comprensión del Alzheimer, su aplicación generalizada enfrenta obstáculos: la naturaleza invasiva de los biomarcadores en CSF, el estado aún evolutivo de los biomarcadores sanguíneos, y el elevado coste y la limitada accesibilidad de las técnicas de neuroimagen molecular. Estas restricciones justifican y motivan la búsqueda de aproximaciones complementarias. En este contexto, la electrofisiología emerge como una alternativa prometedora. Aunque la MEG, técnica central en esta tesis, presenta sus propias limitaciones de accesibilidad, su carácter no invasivo y su capacidad para detectar alteraciones funcionales específicas abren la puerta a que los hallazgos puedan, en un futuro, ser adaptados y validados mediante EEG, una técnica considerablemente más económica y accesible para el cribado a gran escala.

En este sentido, me parece particularmente relevante subrayar que los estudios con MEG presentados aquí no aspiran a sustituir a los biomarcadores ya establecidos, sino a complementarlos desde una perspectiva funcional única. Mientras los biomarcadores moleculares se centran en detectar la acumulación de proteínas patológicas y la neurodegeneración consecuente, la electrofisiología nos permite observar los efectos funcionales de estos procesos sobre la actividad cerebral en tiempo real. Esta capacidad para acceder a la dinámica neural alterada proporciona una ventana privilegiada que, combinada con otros marcadores que evalúan diferentes facetas de la patología, ofrece un camino prometedor hacia la creación de modelos predictivos más robustos y precisos de la progresión de la enfermedad.

Con estas bases establecidas, el próximo capítulo se adentrará en los fundamentos de la electrofisiología cerebral, describirá el proyecto de investigación que enmarca esta tesis doctoral y detallará los métodos específicos empleados.

Capítulo 3: Electrofisiología

Los capítulos anteriores han delineado la magnitud del desafío que representa el envejecimiento poblacional y la complejidad de la enfermedad de Alzheimer, subrayando la necesidad de desarrollar biomarcadores sensibles a las etapas tempranas de la patología.

Los biomarcadores moleculares y de neuroimagen estructural ofrecen información valiosa sobre la acumulación de proteínas patológicas y la neurodegeneración. Sin embargo, estas técnicas capturan principalmente cambios estáticos en la arquitectura cerebral. Las técnicas electrofisiológicas, por su parte, ofrecen una información complementaria, permitiéndonos observar la actividad neuronal directa en tiempo real con una resolución temporal del orden de milisegundos.

Esta capacidad única para capturar la dinámica temporal de la actividad cerebral convierte a la electrofisiología en una herramienta especialmente valiosa para detectar alteraciones funcionales sutiles que pueden preceder a otros cambios estructurales. En este capítulo, estableceremos los fundamentos teóricos y metodológicos de las dos principales técnicas de registro electrofisiológico no invasivo: la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG). Abordaremos sus principios físicos, características técnicas, ventajas y limitaciones, así como los tipos de análisis más utilizados. Estos fundamentos constituirán la base conceptual necesaria para comprender los estudios que conforman esta tesis doctoral.

3.1. Fundamentos de la electrofisiología

La electrofisiología estudia los fenómenos electromagnéticos que ocurren en tejidos vivos. En el cerebro, las neuronas funcionan como diminutos cables que transmiten señales eléctricas. Aunque las corrientes neuronales primarias discurren dentro de las neuronas, inducen corrientes secundarias que se propagan por el espacio extracelular, generando campos electromagnéticos detectables desde el exterior. El EEG aprovecha esto colocando electrodos en la superficie de la cabeza para medir las diferencias de potencial eléctrico originadas por la actividad neuronal ([Berger, 1929](#)).

La MEG, por su parte, mide los campos magnéticos generados por esta misma actividad cerebral ([D. Cohen, 1968](#)). La MEG presenta una ventaja fundamental: mientras los campos eléctricos se distorsionan de forma importante al atravesar los tejidos de la cabeza, los campos magnéticos pasan casi inalterados, ya que la permeabilidad magnética de estos tejidos ($\mu_r \approx 1.00001$) es prácticamente idéntica a la del vacío ($\mu_r = 1$). Esto facilita considerablemente la tarea de reconstruir las fuentes cerebrales, es decir, localizar las regiones que originan la señal ([Hämäläinen et al., 1993](#)).

Sin embargo, la MEG también enfrenta desafíos importantes: los campos magnéticos cerebrales son extraordinariamente débiles, del orden de 20 a 300 femtoteslas (10^{-15} T). Para ponerlo en perspectiva, son mil millones de veces más débiles que el campo magnético terrestre (25-65 microteslas, 10^{-6} T) o el de las líneas eléctricas urbanas (0.1-1 microteslas, 10^{-6} T) ([D. Cohen, 1968](#); [Hämäläinen et al., 1993](#)). Esta debilidad extrema requiere aislar el sistema en una habitación blindada magnéticamente y usar sensores

superconductores (SQUIDS, del inglés “*Superconducting QUantum Interference Devices*”) mantenidos a temperaturas criogénicas (alrededor de -269 °C) mediante helio líquido. Esto también provoca costes muy elevados, mientras que el EEG es relativamente asequible (Uhlhaas et al., 2017).

En ambas técnicas, la actividad que detectamos no surge de neuronas individuales, sino de la actividad electrofisiológica sincronizada de miles de potenciales postsinápticos disparando al mismo tiempo. Las neuronas piramidales, que constituyen entre el 70% y el 85% de las neuronas del neocórtex y tienen una función principalmente excitatoria (DeFelipe & Fariñas, 1992), son la fuente principal de las señales que registramos. Su orientación y distribución paralela permite que sus campos electromagnéticos se sumen hasta alcanzar una magnitud detectable. Otros tipos de neuronas, como las interneuronas inhibitorias (que forman el 15-30% restante del neocórtex) o las neuronas presentes en muchas estructuras subcorticales, contribuyen mínimamente. Esto se debe a que suelen tener geometrías menos alineadas, lo que dificulta la suma de sus campos, o a que se encuentran en regiones más profundas, por lo que su contribución desciende rápidamente (Buzsáki et al., 2012).

La capacidad de detectar una fuente cerebral también depende de la orientación de sus corrientes neuronales. El EEG capta tanto corrientes perpendiculares (radiales) como paralelas (tangenciales) a la superficie del cráneo. La MEG, en cambio, es prácticamente insensible a las corrientes radiales y registra principalmente las tangenciales, típicamente originadas en las paredes de los surcos cerebrales, o bien los componentes tangenciales de corrientes no estrictamente radiales en otras partes del cerebro (Ahlfors et al., 2010). Esta selectividad diferencial, además de las diferencias en permeabilidad de los tejidos o artefactos externos, puede explicar por qué ambas técnicas registran a veces aspectos distintos de la actividad cerebral, aunque para muchos propósitos sus resultados son notablemente similares (Cho et al., 2024).

La actividad electromagnética cerebral se manifiesta principalmente como patrones oscilatorios que reflejan el grado de sincronización de las poblaciones neuronales (Buzsáki & Draguhn, 2004). Dichos patrones son enormemente complejos y contienen una gran cantidad de información. Para poder extraer información interpretable se han desarrollado diversos enfoques analíticos. Cuatro de las familias de técnicas más empleadas son la potencia espectral (M. C. Ng et al., 2022), la conectividad funcional, los potenciales o campos evocados, y la entropía o complejidad de la señal. Cada enfoque ofrece una perspectiva única y complementaria, permitiendo abordar diferentes aspectos del funcionamiento neuronal. A continuación, se describen en detalle estas familias de métricas.

3.1.1. Potencia espectral

El análisis de la potencia espectral cuantifica la energía de las oscilaciones cerebrales en diferentes frecuencias. Conceptualmente, la potencia refleja la amplitud de estas oscilaciones: se calcula considerando la energía (proporcional al cuadrado de la amplitud) de cada componente espectral, lo que permite medir la magnitud de la actividad independientemente de su fase (M. C. Ng et al., 2022). Un aumento en la potencia puede tener varios orígenes. Puede deberse a una mayor sincronización de un grupo neuronal, a un incremento en el número de neuronas participando

coordinadamente, o incluso a un aumento en la intensidad de las corrientes postsinápticas individuales (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999).

En la práctica, se analiza la potencia tanto en términos absolutos como relativos. La potencia absoluta mide directamente la energía en una banda de frecuencia, mientras que la potencia relativa la compara con la energía total del espectro (O'Toole & Boylan, 2019). Esta distinción es crucial: un aumento en potencia relativa no siempre indica mayor actividad real en esa banda, sino que puede reflejar disminución en otras frecuencias.

Para obtener estas medidas, primero descomponemos la señal en sus componentes espectrales usando técnicas como la Transformada Rápida de Fourier, wavelets, Welch o multitaper. Cada método tiene sus ventajas según el tipo de análisis deseado. Las métricas más habituales incluyen la potencia en bandas clásicas específicas o rangos de frecuencias de interés, ratios entre bandas, o la frecuencia exacta donde aparece el pico máximo dentro de una banda (H. Zhang et al., 2023).

El análisis se vuelve más sofisticado cuando estudiamos la potencia durante la realización de tareas. En estos casos, generalmente se compara la actividad post-estímulo con una línea base pre-estímulo, lo que permite detectar cambios en la señal relacionados con la tarea. Estos cambios se manifiestan como sincronización (ERS, del inglés "*Event Related Synchronization*") o desincronización (ERD, del inglés "*Event Related Desynchronization*") relacionada con eventos (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Los análisis tiempo-frecuencia permiten analizar cómo evolucionan estos patrones dinámicamente en pasos escogidos de tiempo y frecuencia, aunque siempre existe un compromiso: mayor resolución temporal implica menor resolución espectral, y viceversa (M. C. Ng et al., 2022; H. Zhang et al., 2023).

Un aspecto fundamental, pero a menudo pasado por alto es que el espectro de potencia contiene más que simples picos oscilatorios. Existe un componente de fondo aperiódico, conocido como actividad " $1/f$ ", que disminuye progresivamente con la frecuencia. La pendiente y el offset de este componente también contienen información fisiológica relevante y cambian con la edad o en condiciones patológicas. Herramientas recientes como FOOOF ("*Fitting Oscillations & One Over F*") o IRASA ("*Irregular-Resampling Auto-Spectral Analysis*") permiten separar los picos oscilatorios genuinos de este fondo aperiódico (Donoghue, Haller, et al., 2020; H. Wen & Liu, 2016). Esta separación resulta especialmente crítica en análisis de estado de reposo, donde no contamos con una línea base para corrección, por lo que podríamos interpretar erróneamente diferencias en el componente aperiódico como modificaciones en bandas oscilatorias específicas (Donoghue, Dominguez, et al., 2020).

3.1.2. Señales evocadas (potenciales/campos evocados)

Las señales evocadas, conocidas como potenciales evocados (ERPs, del inglés "*Event-Related Potentials*") en EEG y campos evocados (ERFs, del inglés "*Event-Related Fields*") en MEG, capturan la respuesta cerebral ante eventos específicos. A diferencia del análisis de potencia, que puede aplicarse tanto en reposo como durante tareas, las señales evocadas se centran exclusivamente en cómo el cerebro responde a sucesos concretos (Luck, 2014).

La diferencia fundamental con el análisis de potencia radica en el tratamiento de los datos. Para obtener una señal evocada, promediamos directamente múltiples ensayos en el dominio temporal, todos alineados respecto al mismo evento. Este método asume que la respuesta neuronal mantendrá una relación temporal (en fase) consistente con el estímulo en cada repetición. Al promediar, las respuestas que ocurren sistemáticamente en el mismo momento se refuerzan, mientras que la actividad aleatoria o no sincronizada en fase tiende a cancelarse ([O. David et al., 2006](#)).

En cambio, el análisis de potencia calcula primero la energía de cada ensayo individual (siempre un valor positivo) y después promedia estos valores. Este enfoque captura tanto la actividad bloqueada en fase como aquella cuya amplitud cambia con el evento, pero sin sincronización de fase estricta. Esta diferencia metodológica nos permite distinguir entre componentes evocados e inducidos ([O. David et al., 2006](#)).

Para ilustrar esta distinción, imaginemos un experimento donde presentamos repetidamente imágenes de caras. Los componentes evocados serían respuestas que aparecen sistemáticamente en el mismo momento tras cada presentación. Por ejemplo, el componente M100 en MEG surge alrededor de 100 milisegundos después del estímulo, con forma, polaridad y latencia similares en cada ensayo ([Zacharias et al., 2011](#)).

Los componentes inducidos, por otro lado, no exhiben esta estricta sincronización de fase con el estímulo, sino que pueden representar modulaciones de la actividad oscilatoria existente. Siguiendo con nuestro ejemplo, la presentación de la cara podría reducir la potencia de oscilaciones beta preexistentes a partir de los 200 milisegundos. Esta reducción podría mantenerse durante varios cientos de milisegundos, sin que la fase de estas oscilaciones esté en ningún momento rigurosamente sincronizada en fase con el momento exacto de la presentación. Como resultado, este efecto no aparecería en el promedio temporal directo (la señal evocada), pero sí sería evidente al analizar cambios de potencia.

En la práctica, las mediciones más habituales sobre señales evocadas se centran en componentes específicos que emergen en momentos característicos (ej. P300 en EEG; M100 en MEG). Se analizan propiedades como la amplitud del pico, su latencia, el área bajo la curva u otras medidas derivadas ([Luck, 2014](#)). Una estrategia experimental común consiste en diseñar tareas con condiciones que difieran mínimamente en algún aspecto cognitivo. Comparando cómo varían los componentes evocados entre condiciones, los investigadores intentan aislar los correlatos neurales del proceso específico manipulado, ya que los factores comunes a ambas condiciones deberían cancelarse o atenuarse en la comparación ([Luck, 2005](#)). Aunque menos frecuente, también es posible realizar análisis tiempo-frecuencia de las propias señales evocadas, examinando solo la actividad bloqueada en fase a través del espectro de frecuencias ([Herrmann et al., 2014](#)).

3.1.3. Conectividad funcional

El análisis de la conectividad funcional busca cuantificar cómo diferentes áreas cerebrales coordinan su actividad. Es importante reconocer que la "conectividad funcional real" entre dos regiones, en un sentido absoluto que implicaría conocer todas las interacciones del sistema, no puede calcularse directamente. Sin embargo, sí

podemos obtener estimaciones robustas estudiando la relación estadística entre señales registradas en distintas localizaciones ([Friston, 2011](#)).

Un aspecto crucial al interpretar estas medidas es que un incremento en la conectividad, al igual que un aumento en la potencia o la actividad evocada, no implica necesariamente una mejora en el funcionamiento del sistema. Un ejemplo claro de esto son las crisis epilépticas, donde en algunas fases se produce un aumento dramático y claramente patológico de la sincronización en la actividad entre extensas regiones cerebrales ([Kramer & Cash, 2012](#)).

La complejidad de las interacciones cerebrales ha motivado el desarrollo de múltiples métricas, cada una con ventajas y limitaciones específicas. Tradicionalmente, una de las métricas más utilizadas ha sido la MSC (del inglés "*Magnitude Squared Coherence*"), a menudo referida simplemente como "coherencia", que evalúa la consistencia tanto de fase como de amplitud entre dos señales en un rango de frecuencia ([Srinivasan et al., 2007](#)). La coherencia será alta cuando dos regiones mantengan una relación estable: por ejemplo, si una adelanta consistentemente a la otra por un ángulo de fase fijo, o si sus oscilaciones suben y bajan sincronizadamente, y tienden a mostrar fluctuaciones de amplitud sincronizadas. Por el contrario, será baja cuando sus relaciones sean aleatorias. Otras métricas se centran exclusivamente en la sincronización de fase. El PLV (del inglés "*Phase Locking Value*"), por ejemplo, mide si las diferencias de fase entre dos señales tienden a agruparse alrededor de un valor específico, ignorando las fluctuaciones de amplitud ([Aydore et al., 2013](#)).

Un desafío importante en estos análisis es la conducción de volumen o "*leakage*": la propagación pasiva de señales desde una fuente potente puede crear conectividad espuria, especialmente entre sensores o fuentes corticales cercanas. Para mitigar este artefacto, se han desarrollado métricas como la parte imaginaria de la coherencia o el PLI (del inglés "*Phase Lag Index*"). Estas técnicas asumen que la conectividad genuina implica algún retardo de propagación y, por tanto, un desfase no nulo, por lo que eliminan relaciones con sincronización instantánea (fase cero o 180 grados), reduciendo los falsos positivos ([Stam et al., 2007](#)). Sin embargo, este enfoque puede descartar interacciones genuinas con desfases mínimos, como las que ocurren entre áreas muy próximas, en oscilaciones muy rápidas, o cuando dos regiones reciben entrada sincronizada desde una tercera fuente común como el tálamo.

Más allá de las medidas basadas en fase, existen otras aproximaciones. Algunas, como la AEC (del inglés "*Amplitude Envelope Correlation*") evalúan cómo covarían las fluctuaciones lentas de potencia, capturando modulaciones coordinadas de actividad ([Bruns et al., 2000](#)). Otras, como la causalidad de Granger, intentan además inferir la direccionalidad de las influencias ([Seth et al., 2015](#)).

La conectividad puede analizarse tanto en reposo como durante tareas. En reposo, típicamente se estudia la conectividad estática, promediando las interacciones durante todo el registro ([Brookes et al., 2011](#)). También es posible examinar la conectividad dinámica, observando cómo fluctúan estas interacciones durante el periodo de registro ([Baker et al., 2014](#)). Durante tareas, se pueden analizar valores absolutos o cambios respecto a una línea base. Además, aunque su aplicación es menos extendida en la literatura debido a la alta dimensionalidad de los datos, también es posible calcular mapas de tiempo-frecuencia de conectividad, análogos a los de potencia espectral ([X. Liu et al., 2006](#)).

Una vez estimadas las conexiones entre pares de regiones, es posible ir un paso más allá y analizar la organización global de la red cerebral mediante teoría de grafos. En este marco, las regiones son "nodos" y las conexiones funcionales son "enlaces" ponderados por su fuerza. Esta representación permite calcular medidas que caracterizan la arquitectura de la red. Entre las medidas más utilizadas están el coeficiente de agrupamiento (cómo de conectados están los vecinos de cada nodo), la longitud de camino característica (distancia promedio entre nodos), y la propiedad de "mundo pequeño", que combina alta agrupación local con caminos globales cortos. También se analizan medidas de centralidad para identificar nodos cruciales, y la eficiencia de la red para integrar información. Estas métricas ofrecen una perspectiva sistémica sobre cómo el cerebro organiza sus conexiones y cómo esta organización puede alterarse en diferentes estados cognitivos o patológicos ([Rubinov & Sporns, 2010](#)).

3.1.4. Entropía y medidas de complejidad

Las medidas de entropía y complejidad constituyen la cuarta familia principal de análisis electrofisiológico. Caracterizan propiedades globales de la señal cerebral, como su regularidad, orden o predictibilidad. A diferencia de otros análisis que se centran en aspectos más específicos, estas medidas evalúan patrones generales en la dinámica temporal de la señal. Por ello, aunque pueden revelar aspectos fundamentales del funcionamiento cerebral, su interpretación suele ser más abstracta ([Lau et al., 2022](#)).

Un concepto clave es que el cerebro saludable opera dentro de un rango óptimo de complejidad. Una señal que se vuelve demasiado regular y predecible podría indicar una capacidad reducida para procesar información o adaptarse a nuevas situaciones. En el extremo opuesto, una señal excesivamente irregular, aunque contenga más información en términos matemáticos, tampoco representa un funcionamiento óptimo. Ambos extremos pueden observarse en estados patológicos, sugiriendo que las desviaciones del rango óptimo, en cualquier dirección, podrían señalar disfunción ([de la Torre-Luque et al., 2016](#)).

Existen múltiples métricas de complejidad, y la literatura muestra resultados variables entre estas diferentes métricas. Esta aparente inconsistencia puede reflejar que cada métrica se basa en principios matemáticos y supuestos distintos, por lo que su interpretación puede variar, y cada una puede estar capturando aspectos distintos de lo que entendemos por "complejidad cerebral". Algunas se basan en la predictibilidad de la señal, otras en su contenido informacional, y otras en su estructura a diferentes escalas temporales ([Lau et al., 2022](#)). Dado que las medidas de entropía y complejidad no serán un foco central de esta tesis, no describiré las distintas métricas en detalle. Basta señalar que representan una aproximación complementaria valiosa para entender la dinámica cerebral, especialmente útil cuando se buscan marcadores globales de estados cognitivos o patológicos.

3.2. Hacia una caracterización electrofisiológica de la progresión del Alzheimer

Las técnicas y métodos de análisis descritos en las secciones anteriores constituyen herramientas fundamentales tanto para la investigación básica del funcionamiento cerebral como para el estudio de diversas condiciones neurológicas. En el contexto específico de esta tesis doctoral, es importante examinar cómo estas capacidades metodológicas se alinean con los desafíos particulares que presenta el estudio del envejecimiento patológico y la enfermedad de Alzheimer.

Como expuse en el capítulo anterior, el sistema AT(N) ha revolucionado nuestra comprensión del Alzheimer y nos ha permitido identificar biomarcadores tempranos de la enfermedad. Sin embargo, aún estamos lejos de caracterizar completamente su progresión. Los biomarcadores moleculares y estructurales, que son los más utilizados, capturan principalmente aspectos estáticos de la patología. Las aproximaciones funcionales nos ofrecen una ventana complementaria al capturar la actividad cerebral dinámica y revelar aspectos adicionales de los procesos neurodegenerativos en curso.

Entre las técnicas de neuroimagen funciona, la más investigada ha sido la fMRI. Pero la electrofisiología presenta una característica única: su extraordinaria resolución temporal, del orden de milisegundos, capaz de capturar los procesos neuronales en la escala temporal en la que realmente ocurren. En los análisis de estado de reposo, esta capacidad nos permite examinar la actividad en distintas bandas de frecuencia y la conectividad entre regiones cerebrales a diferentes frecuencias oscilatorias. Durante tareas cognitivas, esta ventaja temporal es aún más evidente: además de analizar la actividad en múltiples frecuencias, podemos caracterizar directamente las respuestas cerebrales ante estímulos específicos con precisión de milisegundos. Esta resolución temporal no es meramente una ventaja técnica; es una ventana hacia procesos fundamentales que otras modalidades no pueden observar y que podrían representar biomarcadores únicos de la progresión de la enfermedad.

En este contexto, la aplicación de la electrofisiología al estudio del Alzheimer representa más que una técnica adicional en nuestro arsenal diagnóstico. Ofrece acceso a una dimensión fundamental del funcionamiento cerebral distinta a la que representan los biomarcadores más utilizados. La integración de esta información temporal con los datos moleculares y estructurales tiene el potencial de conseguir una comprensión más completa de la transición del envejecimiento normal al patológico y una caracterización más detallada de cómo tiene lugar exactamente la progresión.

El desarrollo natural de esta idea es analizar exactamente qué encuentra la literatura sobre el uso de la electrofisiología como biomarcador del Alzheimer. Este será el tema del primer estudio de esta tesis doctoral: una revisión exhaustiva que analiza este tema en detalle.

3.3. Mensajes clave del Capítulo 3

Este capítulo ha presentado los principios fundamentales de la electrofisiología cerebral, desde los mecanismos biofísicos que generan las señales hasta las sofisticadas técnicas de análisis que permiten extraer información relevante de la compleja actividad cerebral.

La convergencia de estas capacidades técnicas con las necesidades no cubiertas en el estudio del Alzheimer preclínico abre posibilidades particularmente prometedoras. Esta perspectiva resulta especialmente valiosa cuando consideramos que la disfunción sináptica constituye un evento central y temprano en la cascada patológica del Alzheimer, lo que podría indicar que las alteraciones funcionales podrían preceder a muchos de los cambios estructurales detectables.

Con estos fundamentos teóricos y metodológicos establecidos, estamos preparados para abordar la aplicación práctica de estas técnicas. El siguiente capítulo presenta el marco de investigación específico en el que se desarrolla esta tesis doctoral, describiendo el proyecto multidisciplinar amplio en el que se enmarca esta tesis doctoral, y del que se derivan los objetivos fundamentales de este trabajo, así como los métodos específicos utilizados y que forman la base del resto de estudios presentados en este manuscrito.

Capítulo 4: Marco de investigación

4.1. Proyecto marco y contribución personal

Tras haber delineado el complejo panorama del envejecimiento, el Alzheimer y los fundamentos de la electrofisiología, es momento de presentar el contexto específico de esta tesis doctoral. Comprender la naturaleza de este proyecto es fundamental, ya que no solo ha proporcionado los datos, sino que también define la aproximación metodológica y los objetivos de este trabajo.

El proyecto marco consiste en un estudio observacional de cohortes con dos mediciones hasta la fecha, que sigue a dos grupos diferenciados: familiares directos de personas con Alzheimer y controles sin antecedentes familiares de la enfermedad. Aunque me refiero a un "proyecto marco" por su concepción y funcionamiento práctico como un único esfuerzo longitudinal, es preciso aclarar que, administrativamente, se articula como una serie de proyectos de investigación concatenados, aprobados y financiados de forma independiente, pero con una línea de continuidad clara. Los datos utilizados en esta tesis provienen concretamente de dos de ellos. El primero, *"Caracterización cognitiva y neurofisiológica de sujetos de alto riesgo para el desarrollo de demencia: un estudio multidimensional"* (COGDEM), se desarrolló entre 2016 y 2019 con el objetivo de evaluar sujetos con diferente riesgo genético-familiar de desarrollar Alzheimer. El segundo, *"Estudio del Conectoma anatomo-funcional de familiares de enfermos de Alzheimer: Una propuesta de intervención temprana cognitiva y de estilo de vida"*, transcurrió entre 2019 y 2022 como continuación longitudinal del anterior. Aunque contemplaba inicialmente un componente de intervención, tuvo que cancelarse debido a la pandemia. No obstante, la recogida de datos longitudinales pudo mantenerse, proporcionando mediciones con 2-3 años de separación.

La visión fundamental que impulsa esta serie de proyectos es la creación de un estudio longitudinal exhaustivo y multidisciplinar que siga a los participantes durante muchos años, registrando una amplia gama de variables relacionadas con el Alzheimer. Conforme algunos individuos progresen hacia la enfermedad, se podrán analizar retrospectivamente los datos iniciales para comprender mejor las fases prodrómicas. En última instancia, el proyecto aspira a desarrollar modelos predictivos capaces de identificar el riesgo de desarrollar la enfermedad y de caracterizar en detalle la progresión a través de sus distintas fases.

Para facilitar el estudio de la progresión y comparaciones entre grupos con distinta susceptibilidad, gran parte de la muestra proviene de participantes con al menos un familiar de primer grado diagnosticado de Alzheimer. El grupo de comparación, considerado de bajo riesgo, se compone de individuos sin antecedentes familiares de Alzheimer hasta segundo grado, ni familiares directos con otros tipos de demencia.

El carácter verdaderamente multidisciplinar de esta serie de proyectos se refleja en la colaboración entre numerosos grupos de investigación, tanto directamente asociados al proyecto como externos. Este esfuerzo conjunto permite recopilar una vasta cantidad de datos que abarcan prácticamente todos los factores de riesgo discutidos en el capítulo anterior.

A nivel genético, se analiza el gen *APOE*, principal factor de riesgo para el Alzheimer esporádico, junto con otros genes de susceptibilidad específicos. Existe además la planificación futura de realizar análisis de asociación de genoma completo (GWAS) que permitirán una caracterización genética más exhaustiva.

En cuanto a los factores relacionados con el estilo de vida, se recogen múltiples mediciones que van desde datos sobre consumo de tabaco y alcohol hasta colaboraciones con grupos especializados para evaluar la actividad física (incluyendo el uso de acelerómetros), los patrones de nutrición y las alteraciones del sueño.

La evaluación cognitiva y psicológica constituye otro componente fundamental del proyecto. Cada participante recibe una evaluación neuropsicológica exhaustiva en cada punto temporal para valorar su estado cognitivo y su evolución (descartando a aquellos con deterioro cognitivo en la evaluación inicial). Esta batería se complementa con cuestionarios sobre bienestar psicológico, aislamiento social y métricas de reserva cognitiva, incluyendo variables como el nivel educativo o el bilingüismo.

Algunos grupos colaboradores exploran además biomarcadores menos convencionales, pero potencialmente prometedores, como marcadores oftalmológicos o muestras de microbiota intestinal, esta última mencionada brevemente en el capítulo anterior al introducir la hipótesis del microbioma.

Los datos de neuroimagen incluyen resonancia magnética estructural, que se utiliza tanto para la reconstrucción de fuentes en los análisis de MEG como para análisis estructurales propios de la MRI, como atrofia cortical, integridad de la sustancia blanca y daño vascular.

Las muestras de sangre, inicialmente enfocadas en los análisis genéticos, tienen como objetivo expandirse para incluir biomarcadores de A β , tau y otros indicadores de neurodegeneración en plasma. Estos análisis ya se han efectuado en una pequeña submuestra piloto, aunque su implementación a gran escala está pendiente aún.

Finalmente, se incluye la MEG, que constituye el foco central de esta tesis doctoral y uno de los pilares del proyecto global. Se registran datos de MEG tanto en estado de reposo como durante la realización de una tarea cognitiva de memoria de trabajo con caras. Esta tarea, diseñada específicamente para evaluar procesos cognitivos que se ven afectados tempranamente en el Alzheimer, será el objeto principal de análisis en esta tesis. La inclusión de la MEG en este proyecto multidisciplinar ofrece una oportunidad única para entender cómo los cambios electrofisiológicos se relacionan con el resto de los marcadores de riesgo y progresión hacia la enfermedad.

4.1.1. Contribución personal

Mi implicación personal en esta línea de investigación comenzó en 2016, durante mi tercer año de carrera, cuando me incorporé al laboratorio. Inicialmente, mi rol consistió en familiarizarme con el funcionamiento del sistema MEG y observar los procedimientos de registro que llevaban a cabo mis compañeros responsables del primer proyecto, COGDEM. Con el tiempo, mi participación se volvió más activa, y hacia el final de COGDEM ya colaboraba en la realización de registros y en las fases iniciales de preprocesado de datos bajo supervisión.

Al iniciarse el segundo proyecto en 2019, concebido como la continuación longitudinal del primero, se decidió que constituiría el marco de mi tesis doctoral. Junto

con mis compañeros Alejandra García-Colomo y Martín Carrasco-Gómez, asumimos la responsabilidad principal de los aspectos relacionados con la MEG, así como la coordinación general de los participantes. Ellos también desarrollarían sus tesis doctorales utilizando datos MEG de este mismo proyecto, aunque sus investigaciones se centrarían en distintas aproximaciones del análisis de la señal en estado de reposo.

Los análisis previos del primer proyecto se habían centrado exclusivamente en la actividad en estado de reposo, dejando sin explorar los datos de la tarea cognitiva. Esta situación presentaba una oportunidad para mi tesis doctoral, que se centraría específicamente en la actividad cerebral registrada durante la tarea cognitiva. En este contexto, mi plan de trabajo se articuló en torno a varios objetivos interconectados que se desarrollarían de forma parcialmente solapada:

1. **Análisis de la primera medida longitudinal:** Procesar los datos de la tarea cognitiva correspondientes a la primera medición, explorando las diferencias entre grupos de riesgo y sus potenciales relaciones con otras variables del estudio.
2. **Adquisición y análisis de la segunda medida longitudinal:** Participar activamente junto a mis compañeros en el registro de la segunda medida longitudinal de los participantes y, posteriormente, encargarme del preprocesado y análisis de estos nuevos datos de tarea cognitiva.

Caracterización fundamental de la tarea: De forma transversal a los análisis específicos de cada medida, realizar una caracterización detallada de la propia tarea cognitiva y de las métricas MEG derivadas de ella. Este esfuerzo tenía un doble propósito: fundamentar sólidamente mis propios análisis comparativos y sentar una base metodológica robusta que pudiera guiar futuras etapas del proyecto global, incluyendo el eventual desarrollo de modelos predictivos.

4.2. Métodos generales

Esta sección presenta los métodos principales utilizados en los estudios que conforman esta tesis doctoral. Dado que los distintos estudios comparten la misma muestra y procedimientos básicos, describiré los elementos metodológicos comunes. Los métodos específicos de cada estudio particular se detallarán en sus capítulos correspondientes.

4.2.1. Participantes

La muestra inicial del primer proyecto (COGDEM) consistió en 262 adultos mayores cognitivamente sanos, aunque 8 participantes abandonaron el estudio durante la evaluación. Como se explicó en la sección anterior, la mayoría de los participantes (166) tenían al menos un familiar de primer grado diagnosticado con enfermedad de Alzheimer, constituyendo el grupo de alto riesgo. Los 88 participantes restantes, sin antecedentes familiares de Alzheimer hasta segundo grado ni historia familiar de otras demencias en primer grado, formaron el grupo control o de bajo riesgo.

Para garantizar la validez de los resultados, se establecieron criterios de exclusión:

- **Edad menor de 50 años.** Este límite se estableció porque el objetivo principal del proyecto es caracterizar signos tempranos del Alzheimer décadas antes de

la aparición de síntomas. Una población más joven podría no haber desarrollado aún los procesos neurodegenerativos asociados al Alzheimer, o estos podrían ser demasiado sutiles para detectarlos con las técnicas actuales.

- **Historia de trastornos psiquiátricos, neurológicos o de consumo de sustancias** que pudieran afectar la actividad de la MEG.
- **Alcoholismo o uso de medicamentos psicoactivos** como ansiolíticos, neurolépticos, narcóticos, anticonvulsivos o sedantes.
- **Evidencia de patología cerebral** en la resonancia magnética, como infecciones previas, infartos o lesiones focales detectables en secuencias T2.
- **Puntuación inferior a 27 en el MMSE.** El Mini-Mental (MMSE, del inglés “*Mini-Mental State Examination*”) es un test neuropsicológico que evalúa el deterioro cognitivo en una escala de 0 a 30 puntos (Folstein et al., 1975). Este punto de corte asegura la inclusión de participantes sin deterioro cognitivo significativo.
- **Problemas visuales no corregidos:** Los participantes con problemas de visión debían acudir con lentillas para realizar la prueba.

La tabla 4.2.1 presenta las características demográficas de la muestra final. Como puede observarse, el grupo de familiares es algo más joven que el grupo control, con una edad media de 58.7 años frente a 63.7 años. Ambos grupos muestran una mayor proporción de mujeres. En cuanto a la genética, 59 participantes del grupo de familiares y 16 del grupo control resultaron ser portadores del alelo *APOE4*. Los datos genéticos no pudieron obtenerse en 17 participantes por problemas técnicos.

	Familiares de primer grado	No Familiares	Abandonos
N	166	88	8
Edad (años)	58.7 ± 7.9	63.7 ± 9.1	
Sexo	63 H / 103 M	39 H / 49 M	
Portadores de <i>APOE4</i>	59 (+) / 95 (-)	16 (+) / 67 (-)	17

Tabla 4.2.1. Datos demográficos de la muestra del proyecto COGDEM

Los valores se presentan como Media ± Desviación estándar. H = Hombre; M = Mujer. (+) = Portador de *APOE4*; (-) = No portador. La tercera columna, “Abandonos”, indica el número de participantes que abandonaron el proyecto durante la fase de evaluación (segunda fila) o que no obtuvieron datos de genética (quinta fila).

Para la segunda medida longitudinal, realizada entre 2019 y 2022, la muestra se redujo a 153 participantes. Esta reducción significativa se debió en gran medida a la pandemia de COVID-19, que coincidió con el inicio programado de los registros. Aunque las medidas se retomaron posteriormente con protocolos de seguridad apropiados, muchos participantes, comprensiblemente, prefirieron no continuar debido a las preocupaciones sanitarias persistentes.

De cara a futuras mediciones del proyecto, se plantea implementar un diseño de cohortes secuenciales, incorporando nuevos participantes en diferentes puntos temporales mientras se continúa el seguimiento de los participantes originales. Esta estrategia metodológica permitirá no solo compensar las pérdidas de muestra y mantener el poder estadístico, sino también distinguir entre los efectos del envejecimiento propiamente dicho, los efectos de cohorte (diferencias generacionales), efectos de entrenamiento y los efectos de período (como el impacto de la pandemia), proporcionando así una comprensión más robusta de la progresión hacia el Alzheimer.

El proyecto fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico San Carlos y todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

4.2.2. Genotipado

El genotipado de *APOE* se realizó en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Se extrajo el ADN de sangre completa en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), utilizando métodos estándar (DNAzol®; Molecular Research Center, Inc., Cincinnati, OH, EE.UU.). El haplotipo de *APOE* se determinó analizando los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) rs7412 y rs429358 mediante ensayos TaqMan (C____904973_10 y C____3084793_20, respectivamente), utilizando un equipo Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR. Para garantizar la calidad, cada ensayo incluyó una tasa de genotipado superior al 90% por placa, controles para cada genotipo y controles negativos. Se requirió la presencia de tres clústeres de genotipado bien diferenciados para cada SNP, y se incluyeron duplicados intra e interplaca de varias muestras de ADN para validar los resultados.

4.2.3. Neuropsicología

Se realizó una evaluación neuropsicológica completa para asegurar que los participantes no presentaban deterioro cognitivo previo y para evaluar los cambios longitudinales. Un neuropsicólogo especialista llevó a cabo esta evaluación durante ~90 minutos. La batería incluyó el MMSE ya mencionado (Folstein et al., 1975), así como diversos test para evaluar aspectos cognitivos que pueden verse afectados en la demencia o el deterioro cognitivo leve.

4.2.4. Resonancia magnética

Para cada participante se adquirieron imágenes cerebrales T1, T2 y FLAIR en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, utilizando un escáner General Electric de 1.5 T con antena de alta resolución y filtro de mejora de uniformidad por matriz en fase (*Phased Array Uniformity Enhancement*). Los parámetros de adquisición para T1 fueron: secuencia Fast Spoiled Gradient Echo (TR/TE/TI = 11.2/4.2/450 ms), ángulo de inclinación de 12°, grosor de corte de 1 mm, matriz de 256 × 256 y campo de visión de 25 cm.

4.2.5. Magnetoencefalografía (MEG)

Todos los datos de esta tesis provienen de registros realizados con un sistema Elekta Vectorview de 306 sensores (Elekta AB, Stockholm, Sweden). Este sistema consta de 102 puntos de medición, cada uno equipado con un magnetómetro y dos gradiómetros planares ortogonales.

Los magnetómetros miden el campo magnético perpendicular a la superficie del sensor, mientras que los gradiómetros miden el gradiente del campo en dos direcciones ortogonales. Esta configuración permite una mejor caracterización del campo magnético y mayor capacidad de reducción de ruido, ya que los gradiómetros son menos sensibles a fuentes de interferencia lejanas (Singh, 2014). El sistema se ubicaba en una sala magnéticamente aislada (VacuumSchmelze GmbH, Hanau, Germany) en el Centro de Tecnología Biomédica de Madrid. Todos los datos se adquirieron con una frecuencia de

muestreo de 1000 Hz y un filtro de paso de banda de 0.1-330 Hz aplicado durante la adquisición.

4.2.5.1. Registro

Cada registro de MEG requería aproximadamente entre hora y media y dos horas, incluyendo la preparación del participante y la adquisición de datos. El protocolo comenzaba solicitando al participante que dejara en un vestuario cualquier objeto metálico o dispositivo electromagnético que pudiera interferir con las mediciones.

La preparación incluía la colocación de cuatro bobinas de posición (HPI, del inglés "*Head Position Indicators*") en puntos anatómicos específicos: dos en la frente y dos en los mastoides, para monitorizar la posición y los movimientos de la cabeza durante el registro. Adicionalmente, se colocaban electrodos para registrar señales fisiológicas que posteriormente se utilizarían para eliminar artefactos: dos electrodos verticales alrededor del ojo izquierdo para detectar parpadeos y movimientos oculares (EOG), y otros dos en la clavícula izquierda y la última costilla derecha para registrar la actividad cardíaca (ECG). Estas señales son fundamentales porque tanto los movimientos oculares como los latidos cardíacos generan campos magnéticos que pueden contaminar la señal cerebral de interés.

Antes de entrar en la sala de registro, se realizaba una digitalización tridimensional de la forma de la cabeza del participante utilizando un sistema Fastrak (Polhemus, Colchester, Vermont). Esta digitalización incluía la localización precisa de tres puntos anatómicos de referencia (nasion y puntos preauriculares izquierdo y derecho) y múltiples puntos adicionales distribuidos sobre el cuero cabelludo, creando un modelo 3D que posteriormente se alinearía con las imágenes de resonancia magnética.

Una vez en la sala magnéticamente aislada, el participante se sentaba y se ajustaba la altura del asiento para que su cabeza quedara correctamente posicionada dentro del casco de sensores. Durante todo el registro, el investigador permanecía fuera de la sala, pero podía monitorizar al participante mediante una cámara de vídeo y comunicarse con él a través de un sistema de intercomunicación. El protocolo completo de registro incluía seis bloques experimentales:

1. Estado de reposo con ojos cerrados 1 (5 min).
2. Tarea cognitiva sin interferencia (25 min).
3. Estado de reposo con ojos cerrados 2 (5 min).
4. Estado de reposo con ojos abiertos (5 min).
5. Tarea cognitiva con interferencia (25 min).
6. Visualización pasiva de caras (8 min).

Para controlar posibles efectos de orden, las dos versiones de la tarea cognitiva (con y sin interferencia) se contrabalancearon entre participantes.

Aunque el protocolo completo generó una rica base de datos, esta tesis se centra específicamente en el análisis de la actividad cerebral durante la tarea de memoria de trabajo sin interferencia, que proporciona una medida pura de los procesos de codificación, mantenimiento y recuperación de información facial.

4.2.5.2. Tarea “Delayed match-to-sample” (DMS)

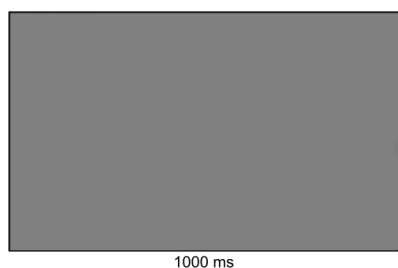
La tarea cognitiva empleada en esta tesis es una variante del paradigma Delayed Match-to-Sample (DMS) que utiliza caras como estímulos. Este tipo de tareas, desarrolladas inicialmente en estudios de memoria animal, se han convertido en herramientas fundamentales en la investigación cognitiva humana por su diseño sencillo y su capacidad para evaluar simultáneamente múltiples procesos como memoria de trabajo, control ejecutivo, atención y procesamiento sensorial. La elección de caras como estímulos no es casual; el procesamiento facial es particularmente sensible a las alteraciones del Alzheimer.

El paradigma DMS sigue una estructura temporal bien definida con tres fases principales: codificación (presentación del estímulo a memorizar), mantenimiento (período de retención en memoria) y recuperación (comparación con un segundo estímulo). En cada ensayo, el participante debe memorizar una cara durante la fase de codificación, mantenerla en memoria durante un período de demora, y finalmente decidir si una segunda cara coincide o no con la primera.

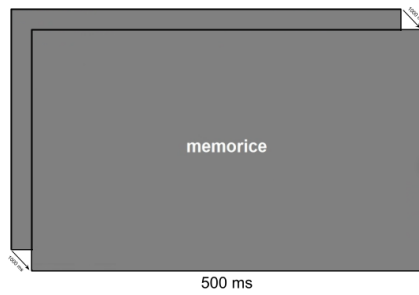
Los estímulos consistieron en fotografías estandarizadas de rostros caucásicos adultos con expresión neutra, mostrando únicamente las características faciales internas y excluyendo elementos externos como el cabello o las orejas que pudieran servir como pistas adicionales. La tarea completa comprendía 128 ensayos organizados en cuatro bloques de 32 ensayos cada uno, con una distribución equitativa entre ensayos coincidentes y no coincidentes (50% cada tipo). Entre bloques se permitían breves descansos para minimizar la fatiga cognitiva. Aunque el conjunto de caras y sus condiciones permanecían constantes entre participantes, el orden de presentación dentro de cada bloque se aleatorizaba individualmente.

Antes de comenzar el registro, todos los participantes completaban una sesión de práctica supervisada. El investigador explicaba detalladamente cada fase del procedimiento, avanzando manualmente por las pantallas para asegurar la comprensión completa. Si era necesario, la práctica se repetía hasta que el participante se sintiera cómodo con la tarea.

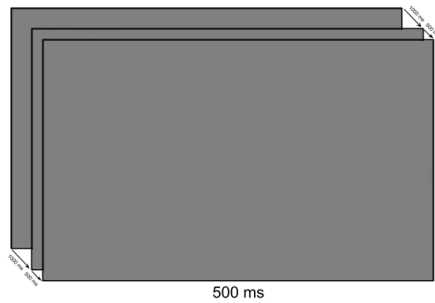
La Figura 4.2.1 muestra la secuencia temporal completa de un ensayo típico. Cada ensayo seguía este protocolo:



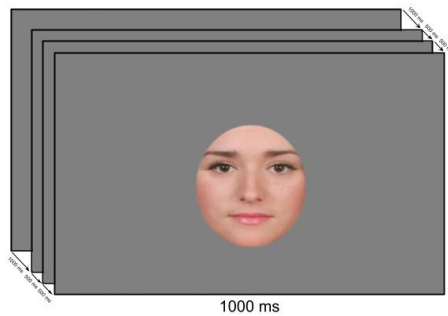
1. Preparación inicial (1 s): Pantalla gris como preparación y posible línea base para las mediciones.



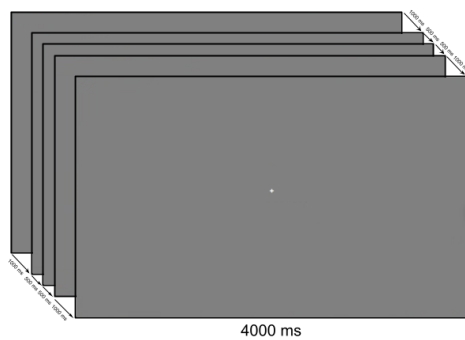
2. Indicación de memorización (500 ms): Aparecía la palabra "memorice" indicando al participante que prestara atención al próximo estímulo.



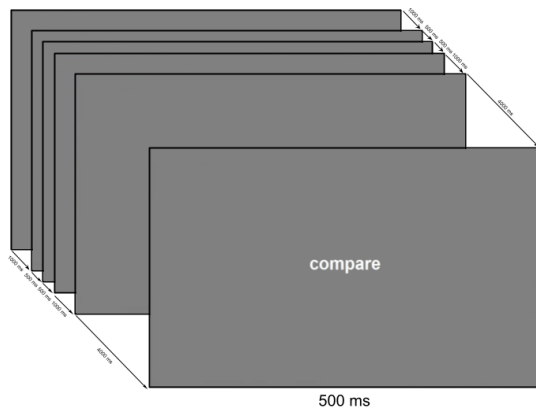
3. Intervalo pre-codificación (500 ms): Pantalla gris como transición y posible línea base alternativa.



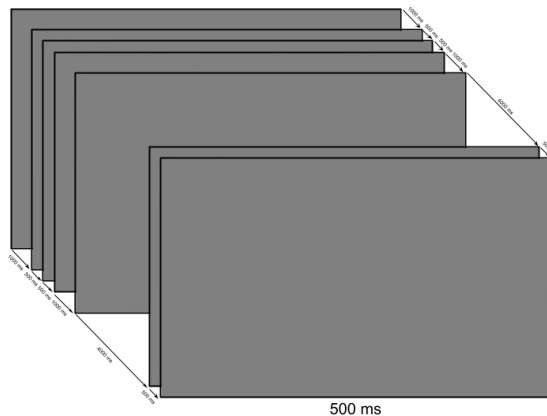
4. Fase de codificación (1s): Se presentaba una imagen única de una cara que el participante debía memorizar. Esta cara era única para cada ensayo y no se repetía dentro de la misma sesión.



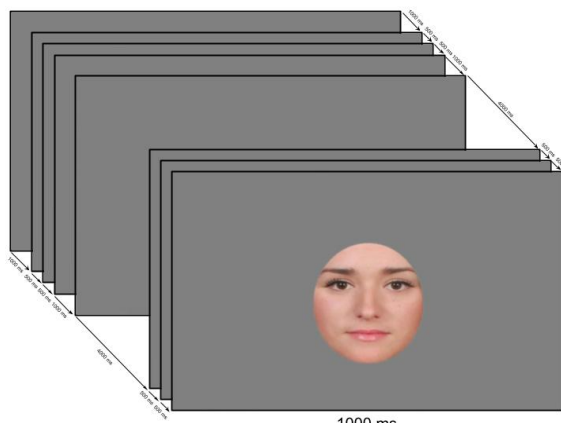
5. Fase de mantenimiento (4 s): Cruz de fijación durante la cual el participante mantenía la representación de la cara en memoria.



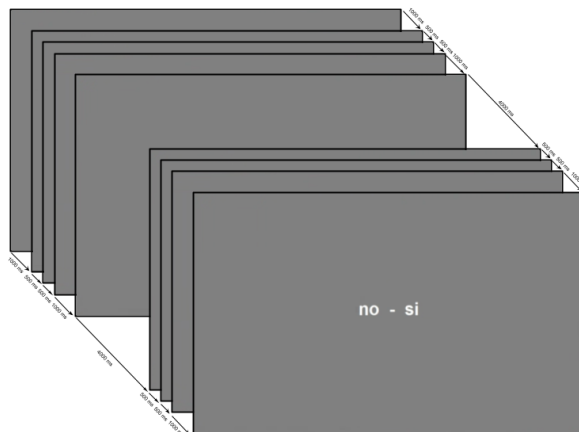
6. Indicación de comparación (500 ms): Aparecía el mensaje "compare" indicando la próxima fase.



7. Intervalo pre-recuperación (500 ms): Pantalla gris de transición y posible línea base alternativa.



8. Fase de recuperación (1 s): Se mostraba una segunda cara, idéntica o diferente a la primera, que el participante debía evaluar.



9. Fase de respuesta (hasta respuesta): Aparecían las opciones "no – sí" para que el participante indicara si ambas caras coincidían. Esta pantalla permanecía visible hasta que el participante seleccionaba una opción.

Figura 4.2.1. Secuencia temporal de un ensayo del paradigma DMS con caras

10. Intervalo post-respuesta (250 ms): Pantalla gris como pausa tras la respuesta.

11. Cierre del ensayo (500 ms): Aparecía la palabra "siguiente" señalando el final del ensayo antes de comenzar el siguiente. Al terminar, comenzaba automáticamente el siguiente ensayo, hasta completar los 32 ensayos de cada bloque.

La duración total de la tarea oscilaba entre 25 y 30 minutos, dependiendo de la velocidad individual durante la práctica, los tiempos de respuesta y la duración de los descansos entre bloques. El sistema registraba automáticamente todas las respuestas (correctas e incorrectas) junto con sus tiempos de reacción, proporcionando medidas conductuales que complementan los datos neurofisiológicos.

Esta estructura temporal cuidadosamente diseñada permite el análisis detallado de la actividad cerebral asociada a cada fase del procesamiento de memoria.

4.2.5.3. Preprocesado de la señal MEG

Los campos magnéticos generados por la actividad cerebral son extremadamente débiles, lo que hace que la MEG sea especialmente vulnerable a interferencias. Aunque los registros se realizan en una cámara magnéticamente aislada, la señal registrada nunca está completamente limpia. El ruido ambiental, los artefactos propios de los sensores y la actividad fisiológica del participante (movimientos, parpadeos, tensión muscular, latidos cardíacos) introducen contaminantes que deben eliminarse.

Por esto, tras el registro realizamos un proceso exhaustivo de preprocesado que incluye fases automáticas y manuales, donde revisamos visualmente la señal para identificar y eliminar artefactos que podrían comprometer los análisis posteriores. Todo el proceso se realizó utilizando Matlab y el paquete Fieldtrip ([Oostenveld et al., 2011](#)), siguiendo un protocolo estandarizado en nuestro laboratorio.

Identificación de sensores defectuosos

El primer paso consiste en identificar sensores que no funcionan correctamente durante el registro. Estos fallos pueden manifestarse de diversas formas: canales completamente planos que no registran señal, canales saturados con ruido constante, o sensores que aparentemente funcionan, pero generan artefactos electromagnéticos periódicos que contaminan la señal circundante.

Para esta identificación realizamos una inspección visual manual de todos los sensores a lo largo del registro completo. Aunque este proceso requiere más tiempo que los algoritmos automáticos, especialmente en registros largos como los de la tarea cognitiva, garantiza una detección más precisa. Esta precisión es crucial para identificar problemas sutiles que podrían comprometer los análisis posteriores.

Filtrado espacial mediante temporal Signal Space Separation (tSSS)

Una vez identificados los canales problemáticos, los sistemas MEG Elekta Neuromag, como el que utilizamos nosotros, aplican un método llamado "temporal Signal Space Separation" (tSSS) para realizar un filtrado espacial que trata de separar las señales cerebrales del ruido externo ([Taulu et al., 2005](#); [Taulu & Simola, 2006](#)). Este método viene implementado en el software MaxFilter (v. 2.2), integrado con estos sistemas.

El algoritmo funciona en dos etapas complementarias. Primero, el *Signal Space Separation* (SSS) descompone la señal registrada en componentes internas (dentro del casco, principalmente señales cerebrales) y externas (fuera del casco, incluyendo ruido ambiental e interferencias eléctricas). Para ello, aproxima el espacio de interés como una esfera que engloba la cabeza y descompone la señal de cada sensor mediante armónicos esféricos (Taulu et al., 2005). La extensión temporal del método (tSSS) añade un análisis de correlaciones temporales entre estas componentes. Utilizando ventanas temporales, el algoritmo identifica componentes internas que correlacionan significativamente con componentes externas. Cuando esta correlación supera un umbral determinado, indica que esa componente interna está contaminada por artefactos cercanos a los sensores y debe eliminarse (Taulu & Simola, 2006).

Como ventaja adicional, el tSSS corrige automáticamente los pequeños desplazamientos de la cabeza durante el registro utilizando la información continua de las bobinas HPI. Para nuestros datos, configuramos el algoritmo con parámetros estándar que han demostrado funcionar bien: un umbral de correlación de 0.98 y ventanas temporales de 10 segundos. Además de estos parámetros, únicamente necesitamos especificar los sensores defectuosos identificados en el paso anterior para que el algoritmo los omita.

Búsqueda de artefactos en el dominio temporal

Aunque el tSSS mejora considerablemente la señal, no elimina todos los artefactos. Por ello, tras su aplicación realizamos una revisión visual exhaustiva de todo el registro para identificar y marcar segmentos temporales contaminados.

Los artefactos más frecuentes que encontramos en esta fase son de tres tipos. El ruido electromagnético se manifiesta como saltos abruptos en la señal, causados por disfunciones transitorias de sensores que persisten incluso después de omitir los canales más problemáticos. El ruido muscular, por su parte, aparece cuando los participantes realizan movimientos o mantienen tensión muscular, observable como actividad de alta frecuencia y amplitud localizada en sensores específicos. Los parpadeos, también detectables mediante EOG, se marcan como inválidos únicamente si coinciden con la presentación de los estímulos de interés. Todos estos segmentos problemáticos se excluyen directamente de análisis posteriores.

En cambio, los artefactos fisiológicos regulares como la actividad cardíaca (detectada mediante ECG) y los movimientos oculares que no interfieren con los estímulos reciben un tratamiento diferente. Estos se eliminan posteriormente mediante análisis de componentes independientes, lo que permite preservar los segmentos temporales donde ocurren.

Análisis de componentes independientes (ICA)

Tras marcar los segmentos ruidosos, aplicamos un análisis de componentes independientes tipo SOBI ("*Second-Order Blind Identification*"). Este método descompone la señal en componentes estadísticamente independientes entre sí. Aprovechando que los artefactos cardíacos y oculares tienen propiedades temporales y espectrales muy distintas de la actividad cerebral genuina, este método permite eliminar las componentes correspondientes a dichos artefactos.

La identificación de estas componentes artefactuales se realiza mediante inspección visual sistemática. Las componentes cardíacas muestran patrones con picos periódicos claros correspondientes con el ECG, mientras que las componentes oculares presentan deflexiones abruptas correspondientes con el EOG.

Durante esta revisión también observamos componentes que reflejan claramente la actividad evocada por la tarea, como aquellas que se activan consistentemente tras la presentación de cada cara. Aunque obviamente conservamos estas componentes cerebrales, su clara identificación durante el preprocesado confirma tanto la calidad de los datos como el correcto funcionamiento del paradigma experimental. Es reconfortante ver que, ya en esta fase temprana del procesado, la actividad relacionada con el procesamiento facial emerge nítidamente entre los componentes.

Revisión espectral de componentes

Tras eliminar los segmentos temporales con artefactos, realizamos una revisión adicional en el dominio de la frecuencia para detectar componentes de ruido que podrían no ser evidentes en el análisis temporal. Seleccionamos todos los ensayos válidos de la tarea y examinamos el espectro de potencia de cada componente ICA, buscando específicamente patrones anómalos que delaten contaminación electromagnética.

Las componentes de ruido se identifican por presentar picos espectrales muy marcados en frecuencias específicas, alejándose del patrón suave típico de la actividad cerebral. Estos picos aparecen con mayor frecuencia en rangos superiores a 35 Hz, donde el ruido electromagnético ambiental es más prominente. Estas componentes contaminadas se eliminan antes de reconstruir la señal final.

Esta revisión espectral también nos permite verificar las componentes cardíacas y oculares previamente identificadas. Los artefactos oculares muestran su característica forma espectral $1/f$, mientras que los cardíacos presentan picos en frecuencias armónicas específicas correspondientes con el ECG. Esta doble verificación asegura que no pasamos por alto ninguna fuente de contaminación.

Como validación adicional del proceso, observamos que las componentes asociadas al procesamiento visual de las caras muestran actividad en theta sin picos anómalos. El hecho de que estas respuestas cerebrales sean identificables tanto en el dominio temporal como en el espectral, incluso durante el preprocesado, confirma la calidad de los datos.

4.2.5.4. Reconstrucción de fuentes

Tras el preprocesado, la señal está lista para trabajar en espacio de sensores. Muchos estudios trabajan directamente con datos en el espacio de sensores, y es una aproximación que también yo utilizaré en los distintos estudios. Sin embargo, esta opción presenta limitaciones importantes: la actividad de cada región cerebral se dispersa entre múltiples sensores cercanos, reduciendo la resolución espacial y dificultando vincular los resultados a regiones cerebrales específicas. La reconstrucción de fuentes resuelve este problema trasladando la información del espacio de sensores a posiciones concretas dentro del cerebro.

Esta transformación implica enfrentarse al "problema inverso" de la MEG, que no tiene solución única y requiere asumir ciertas restricciones para obtener estimaciones plausibles, para lo cual existen múltiples aproximaciones matemáticas, cada una con

sus propias ventajas y limitaciones. En nuestro laboratorio, varios compañeros, ingenieros y físicos, han trabajado extensamente en estudiar y optimizar estos métodos. Por tanto, yo, en este tema, he aplicado el protocolo que han desarrollado y validado durante años, por lo que describiré el proceso sin profundizar en los detalles matemáticos subyacentes.

Tanto para los análisis en sensores como para la reconstrucción de fuentes, tras el preprocesado solo se utilizaron magnetómetros. El preprocesamiento tSSS reduce la dimensionalidad de los datos combinando la información de los distintos sensores, provocando que la información de magnetómetros y gradiómetros sea altamente redundante (Garcés et al., 2017).

El primer paso consiste en definir las fuentes cerebrales donde estimaremos la actividad. Para esto, utilizamos un enfoque estándar basado en la plantilla MNI (*“Montreal Neurological Institute”*) con una malla de puntos separados por 1 cm, obteniendo 2459 posiciones candidatas. De estas, seleccionamos solo las regiones corticales según el atlas AAL (*“Automated Anatomical Labeling”*; Tzourio-Mazoyer et al., 2002), ya que son las principales generadoras de señal MEG.

Este modelo genérico debe adaptarse luego a cada participante individual mediante su imagen T1. La procesamos con SPM12 (Ashburner & Friston, 2005) para segmentar los tejidos cerebrales y construir una superficie craneal anatómicamente realista. Esta geometría personalizada se alinea con la posición real del participante en el MEG usando la digitalización de su cabeza registrada previamente.

Con la geometría completa definida, el cálculo procede en dos pasos. Primero, el modelo directo mediante un modelo single-shell esférico modificado (Nolte, 2003) predice qué señal generaría cada fuente en los sensores. Después, aplicamos un filtro espacial tipo beamforming de mínima varianza con restricción lineal (LCMV) (Van Veen et al., 1997) que invierte este proceso para estimar la actividad en cada posición cerebral a partir de las señales registradas. Las matrices de covarianza necesarias se calculan sobre todo el registro, aplicando una regularización de Tikhonov del 1% para estabilizar la solución.

4.2.5.5. Resumen de parámetros MEG

Para finalizar la sección de métodos generales, la Tabla 4.2.2 contiene un resumen de los parámetros metodológicos clave utilizados en esta tesis doctoral.

Categoría	Parámetro	Especificación
Adquisición de Datos	Sistema MEG	Elekta Vectorview (102 magnetómetros, 204 gradiómetros)
	Frecuencia de Muestreo	1000 Hz
	Filtro de Adquisición	0.1 – 330 Hz
Preprocesado	Software Principal	MATLAB R2021b con paquete FieldTrip
	Detección de “Bad channels”	Inspección visual exhaustiva
	Reducción de ruido externo	tSSS (MaxFilter v2.2): correlación temporal 0.98; ventana 10 s
	Eliminación de Artefactos	Inspección visual para artefactos musculares y técnicos ICA (SOBI) para eliminar artefactos cardiacos y parpadeos
Reconstrucción de Fuentes	Atlas Anatómico	AAL (Automated Anatomical Labeling)
	Modelo Directo	Single-shell modificado
	Modelo Inverso	Beamformer LCMV (regularización de Tikhonov del 1%)

Tabla 4.2.2. Resumen de parámetros generales MEG

4.3. Objetivos

Esta tesis doctoral busca contribuir al proyecto marco descrito anteriormente mediante el análisis exhaustivo de la actividad cerebral registrada con MEG durante una tarea de memoria de trabajo. Los objetivos se organizan en tres ejes principales: establecer una base teórica sólida, caracterizar detalladamente las señales MEG obtenidas, y evaluar su potencial como biomarcadores tempranos del Alzheimer.

4.3.1. Objetivo general

Caracterizar el perfil electrofisiológico registrado mediante MEG durante las distintas fases de una tarea DMS visual con caras, y evaluar su potencial como biomarcador para la detección precoz del envejecimiento patológico, analizando las diferencias en función del riesgo genético-familiar de Alzheimer esporádico y su evolución longitudinal a lo largo de 2-3 años.

4.3.2. Objetivos específicos

Objetivo 1: Sintetizar la literatura científica existente sobre el uso de la electrofisiología como biomarcador del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer, con especial énfasis en los hallazgos durante tareas cognitivas.

Objetivo 2: Caracterizar la actividad MEG (campos evocados y análisis tiempo-frecuencia en potencia y conectividad) durante la ejecución de la tarea DMS e identificar patrones relevantes para su potencial uso como biomarcadores.

Objetivo 3: Determinar la estabilidad longitudinal y consistencia individual de la actividad MEG, evaluando si los patrones observados constituyen rasgos neurofisiológicos estables en el tiempo.

Objetivo 4: Analizar transversalmente las diferencias en la actividad MEG entre grupos de alto y bajo riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer durante las fases de codificación, mantenimiento y recuperación de la tarea DMS.

Objetivo 5: Investigar las relaciones entre alteraciones de la actividad MEG y los hallazgos de otras disciplinas del proyecto, integrando la información multimodal.

Objetivo 6: Examinar la evolución longitudinal de las métricas MEG en el paradigma DMS, comparando las mediciones obtenidas en un intervalo de 2-3 años.

Objetivo 7: Explorar si la evolución de las métricas MEG difiere entre los grupos de alto y bajo riesgo, identificando posibles trayectorias divergentes.

Objetivo 8: Evaluar la utilidad de los biomarcadores MEG identificados en la construcción de modelos predictivos del riesgo.

4.3.3. Relación entre objetivos y estudios

Los objetivos presentados no son independientes entre sí, sino que siguen una trayectoria progresiva donde, en general, cumplir los primeros es necesario para poder abordar adecuadamente los posteriores. Esta naturaleza secuencial hace que las hipótesis concretas se desarrollen estudio a estudio, por lo que las presentaré directamente en cada capítulo atendiendo a su evolución.

Los primeros tres objetivos corresponden directamente a los primeros tres estudios. El Estudio 1 revisa exhaustivamente la literatura existente. El Estudio 2 caracteriza detalladamente la actividad MEG durante la tarea DMS. El Estudio 3 analiza las diferencias individuales y la consistencia longitudinal de las métricas MEG. Estos tres estudios iniciales proporcionan la base sólida para el resto de la tesis.

El objetivo 4 representa uno de los ejes centrales de esta tesis, y se aborda en múltiples estudios: el Estudio 4 explora inicialmente las diferencias entre grupos de riesgo, mientras que el Estudio 5 lo retoma con un diseño metodológico refinado para superar las limitaciones del anterior. El Estudio 6 y los dos primeros resultados preliminares expanden este análisis en distintas métricas, patrones y fases de la tarea.

El objetivo 5 se trata en el Estudio 4 mediante la colaboración con el grupo de Oftalmología, explorando la relación entre medidas oftalmológicas y MEG durante la tarea DMS en los grupos de riesgo.

Los objetivos 6 y 7, enfocados en aspectos longitudinales, se abordan de forma más preliminar debido a limitaciones temporales. El Estudio 3 evalúa la evolución temporal general al analizar la consistencia, mientras que el tercero de los resultados preliminares presenta análisis de la evolución de la potencia en tiempo-frecuencia, tanto de forma general como separada por grupos de riesgo.

Respecto al objetivo 8, aunque no se pudo llegar a desarrollar un modelo clasificador, el conjunto de estudios identifica múltiples patrones candidatos a biomarcadores. El potencial de los candidatos varía según el tamaño y robustez de los efectos observados entre grupos de riesgo, su comportamiento durante la caracterización de la tarea, su consistencia longitudinal, y la evidencia previa en la literatura, sentando las bases para futuros modelos predictivos.

Capítulo 5. Estudio 1: Revisión. Electrofisiología como biomarcador del Alzheimer

5.1. Motivación del Estudio 1

Los capítulos introductorios han establecido la necesidad crítica de desarrollar nuevos biomarcadores para caracterizar la progresión del continuo de Alzheimer, así como el potencial de las técnicas electrofisiológicas en este contexto. Sin embargo, dejamos una pregunta fundamental sin responder: ¿qué han encontrado exactamente los estudios realizados hasta la fecha?

El primer estudio de esta tesis doctoral presenta una revisión de la literatura sobre el uso del EEG y MEG como potenciales biomarcadores de la Enfermedad de Alzheimer. Esta revisión funciona como un compendio organizado de hallazgos que permite contextualizar teórica y metodológicamente los estudios empíricos posteriores. Abarca todo el continuo de la enfermedad, desde la demencia establecida hasta las fases preclínicas, examinando cómo los patrones electrofisiológicos medidos con distintas métricas se relacionan con distintos biomarcadores y factores de riesgo.

Este trabajo responde directamente al primer objetivo de la tesis: sintetizar la literatura científica existente sobre el uso de la electrofisiología como biomarcador del envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer, con especial énfasis en los hallazgos obtenidos durante tareas cognitivas. Un aspecto central que distingue este trabajo de otras revisiones existentes es la clara separación entre los hallazgos obtenidos en estado de reposo y aquellos que emergen durante tareas cognitivas, así como la profundidad en la que se analizan estos últimos.

Los resultados de esta revisión se estructuran en dos grandes secciones: la primera analiza los hallazgos durante estado de reposo, mientras que la segunda se centra en los hallazgos durante tareas cognitivas. Dentro de cada sección, los hallazgos se organizan según las cuatro grandes familias de métricas electrofisiológicas descritas en el capítulo 3, añadiendo una quinta subsección dedicada a evaluar su uso en modelos clasificadores o predictivos. La revisión concluye con una discusión sobre las posibles interpretaciones y correlatos biológicos de los hallazgos encontrados, conectando así la evidencia electrofisiológica con los mecanismos fisiológicos del envejecimiento y las demencias descritos en los capítulos 1 y 2.

5.2. Introducción

La literatura científica que estudia la relación entre el Alzheimer y distintas métricas electrofisiológicas es vasta: miles de artículos y cientos de revisiones abordan el tema. Sin embargo, no existe una revisión reciente que integre de manera exhaustiva y en profundidad los hallazgos en distintas métricas y condiciones.

El panorama actual de las revisiones en este campo se caracteriza por diferentes aproximaciones, cada una con sus fortalezas y limitaciones particulares. Las revisiones narrativas proporcionan perspectivas generales valiosas y contextualizan el estado del

campo, pero no pretenden ser exhaustivas en su cobertura ([Green et al., 2006](#)). Las revisiones sistemáticas realizan búsquedas exhaustivas con criterios metodológicos rigurosos, pero su enfoque se limita necesariamente a aspectos muy concretos (p. ej., únicamente conectividad funcional en deterioro cognitivo leve durante estado de reposo) ([Page et al., 2021](#)). Los metaanálisis combinan cuantitativamente resultados de múltiples estudios, pero su alcance es aún más limitado que el de las revisiones sistemáticas ([Israel & Richter, 2011](#)). Las revisiones de alcance, o “scoping reviews”, mapean el volumen y características generales de la literatura, pero no profundizan en la síntesis de resultados específicos ([Tricco et al., 2018](#)).

Las revisiones paraguas sintetizan la evidencia de múltiples revisiones sistemáticas sobre un tema amplio, proporcionando una visión global y evaluando la solidez de las conclusiones ([Papatheodorou, 2019](#)). Sin embargo, no existe ninguna revisión paraguas sobre electrofisiología y Alzheimer.

Estas limitaciones se agravan por factores adicionales. La selección de artículos en revisiones narrativas suele ser subjetiva, priorizando un hilo narrativo específico sobre la exhaustividad, por lo que cada una de ellas se enfoca de manera distinta e incluye distintos artículos incluso en secciones similares ([Green et al., 2006](#)). Por su parte, las revisiones sistemáticas quedan rápidamente desactualizadas en campos activos como este, y actualizarlas requiere un esfuerzo considerable. Aunque el concepto de revisión viviente, o “living review”, similar a una revisión sistemática tradicional, pero actualizada periódicamente online, se ha propuesto como solución ([Elliott et al., 2014](#)), tampoco existe una sobre electrofisiología y Alzheimer.

Estos problemas son especialmente evidentes en los hallazgos durante tareas cognitivas y en fases preclínicas. Mientras que la mayoría de revisiones narrativas cubren las alteraciones más estudiadas, como los cambios en el espectro de potencia durante reposo, y existen varias revisiones sistemáticas recientes sobre conectividad funcional y entropía en fase de demencia y MCI en reposo, muchos hallazgos en fases preclínicas, las relaciones con biomarcadores y los resultados durante tareas aparecen dispersos: cada revisión narrativa o sección de discusión de revisiones sistemáticas cita diferentes estudios sobre estos temas, sin que ninguna ofrezca una síntesis completa de todos los trabajos relevantes.

Por todo esto, considero necesario realizar una revisión crítica integrativa que cubra estos vacíos. Esta revisión buscará incluir especialmente todos los hallazgos relevantes para los estudios empíricos posteriores de esta tesis, ofreciendo además un compendio actualizado que sea útil para la comunidad científica, especialmente para investigadores que busquen una síntesis comprensiva de la evidencia en paradigmas de tarea, un área frecuentemente subrepresentada en las revisiones existentes.

5.3. Métodos

Inicialmente me planteé utilizar directamente métodos similares a los empleados en revisiones sistemáticas, pero con un enfoque más amplio. Para ello, realicé una búsqueda bibliográfica en PUBMED con los siguientes criterios:

("Electroencephalography"[Mesh] OR "Magnetoencephalography"[Mesh] OR "Evoked Potentials"[Mesh] OR Electroencephalography[tiab] OR EEG[tiab] OR Electroencephalogram[tiab] OR Magnetoencephalography[tiab] OR

MEG[tiab] OR "Event-Related Potential*" [tiab] OR ERP[tiab] OR ERPs[tiab] OR "Evoked Potential*" [tiab]) AND (("Alzheimer Disease"[Mesh] OR Alzheimer*[tiab] OR "Alzheimer Disease"[tiab] OR "Alzheimer's Disease"[tiab] OR "Senile Dementia of the Alzheimer Type"[tiab]) OR ("Apolipoproteins E"[Mesh] OR "Apolipoprotein E4"[Mesh] OR APOE[tiab] OR Apolipoprotein*[tiab] OR "Apo E"[tiab] OR APOE4[tiab] OR "APOE e4"[tiab] OR "APOE epsilon 4"[tiab]))

Esta primera búsqueda arrojó 4115 resultados, un volumen que excedía considerablemente el alcance de lo que podía abordar individualmente. Este resultado refleja precisamente por qué las revisiones sistemáticas se centran en preguntas de investigación más concretas y acotadas. Sin embargo, no quería renunciar al objetivo de ofrecer una visión general amplia, por lo que decidí reformular la estrategia.

Consideré realizar una “revisión paraguas”, integrando los resultados de distintas revisiones sistemáticas. Esta aproximación, sin embargo, presentaba varias limitaciones para los objetivos concretos de esta tesis doctoral. Aunque existen muchas revisiones sistemáticas, estas no están igualmente distribuidas por áreas ni cubren todos los temas relevantes. Por ejemplo, existen múltiples revisiones sobre conectividad funcional y entropía en fase de demencia y MCI, pero no cubren estadios preclínicos o conexiones con otros biomarcadores, aunque estos formen parte de la literatura.

La situación es aún más compleja para las tareas cognitivas. La mayoría de revisiones se centran en estado de reposo, o mezclan de manera poco clara resultados en reposo y durante tareas. Las pocas revisiones existentes sobre tareas se limitan a potenciales evocados o a tipos específicos de paradigmas. Sin embargo, la literatura más amplia, citada en revisiones narrativas y secciones de discusión de revisiones sistemáticas, incluye más hallazgos relevantes.

Centrarse únicamente en resumir los resultados de las revisiones sistemáticas existentes dejaría vacíos importantes, especialmente en áreas cruciales para esta tesis: fases preclínicas, tareas cognitivas y métricas como la potencia y conectividad funcional en tiempo-frecuencia.

Por esto, finalmente desarrollé una aproximación híbrida, realizando una búsqueda sistemática de las revisiones existentes sobre el tema, pero utilizándolas como fuente para identificar estudios primarios relevantes, en lugar de únicamente incluir e integrar las conclusiones de las revisiones sistemáticas. Esta estrategia combina el rigor metodológico de una búsqueda sistemática con la amplitud necesaria para abordar todos los aspectos relevantes, logrando una selección mucho más exhaustiva que las revisiones narrativas tradicionales, aunque sin alcanzar la exhaustividad completa de una revisión sistemática. Para implementarla, realicé una nueva búsqueda bibliográfica en PUBMED con los términos anteriores, añadiendo: AND (Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR Meta-Analysis[pt])

Decidí centrarme en el periodo 2020-2025, asumiendo que las revisiones más recientes incluirían hallazgos de revisiones anteriores. Esta búsqueda, realizada el 01/04/2025, produjo 218 resultados, un volumen que, aunque todavía considerable, resultaba más manejable. De estas, incluí finalmente 62 tras aplicar criterios específicos de exclusión (Tabla 5.1). Las 156 revisiones excluidas se distribuyeron así: 9 tenían el texto completo inaccesible, 91 no trataban realmente de Alzheimer o electrofisiología, y 56 abordaban aspectos específicos del Alzheimer que, aunque muy interesantes, quedaban fuera del alcance de esta revisión. Estas últimas incluían trabajos sobre la relación del Alzheimer con epilepsia (16 revisiones), sueño (17 revisiones), y

neuroestimulación (23 revisiones). Me hubiese encantado poder abordar también estos temas, pero decidí finalmente no hacerlo para mantener un foco más concreto y evitar una longitud excesiva.

Las 62 revisiones incluidas sirvieron como fuente para identificar los estudios primarios relevantes. Mediante un rastreo de referencias, extraje aquellos estudios originales que aportaban evidencia empírica sobre la relación entre medidas electrofisiológicas y el Alzheimer. Este proceso permitió identificar un total de 284 artículos primarios que forman la base de la revisión final, con fechas entre 1983 y 2025.

Los hallazgos reportados provienen directamente de los artículos originales, excepto en apartados totalmente cubiertos por metaanálisis o revisiones sistemáticas recientes de alta calidad, donde prioricé sus conclusiones agregadas. He decidido presentar cada resultado junto con las referencias de cada uno de los artículos que lo apoyan. Aunque esto hace la lectura más densa y aumenta la extensión del capítulo, permite al lector acceder directamente a las fuentes sin búsquedas adicionales. Es algo que personalmente he echado en falta en otras revisiones y creo que aporta valor práctico, aunque reste algo de fluidez.

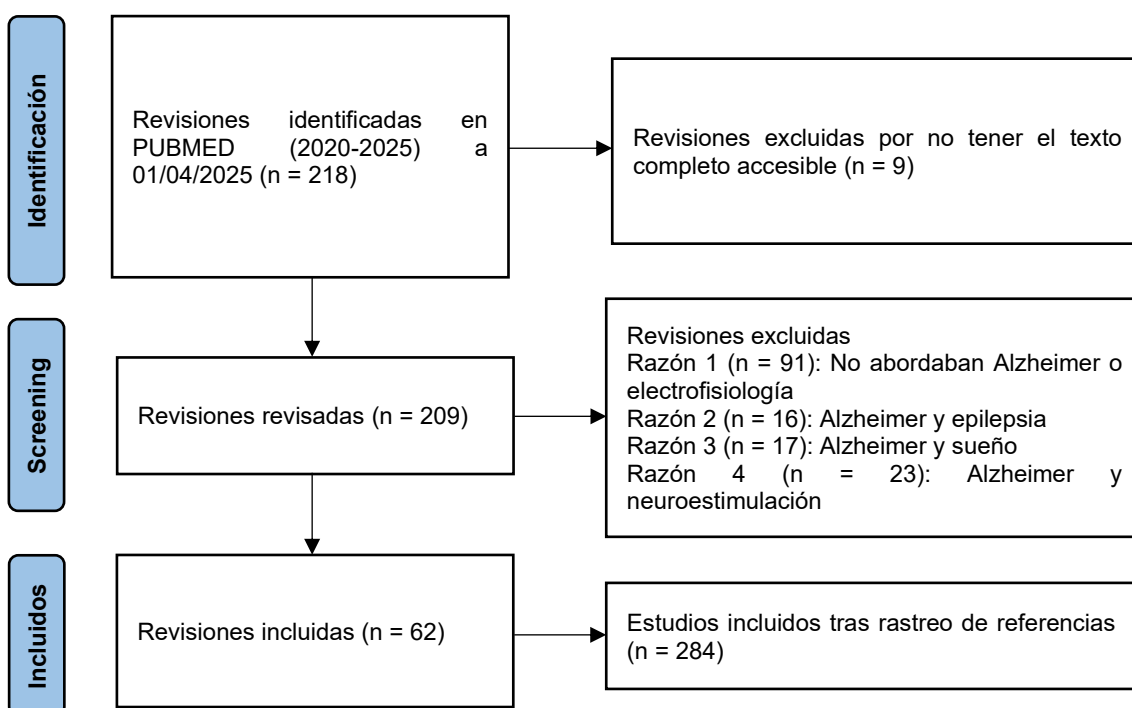


Figura 5.3.1. Diagrama PRISMA adaptado para la selección de estudios

El diagrama detalla el proceso de identificación y cribado de revisiones relevantes, seguido de la extracción de los estudios primarios que constituyen la base de evidencia de este capítulo.

2020	2021	2022	2023	2024	2025
Arruda et al.	Ansart et al.	Ahmadiéh & Ghassemi	Adebisi & Veluvolu	Burd et al.	Acharya et al.
Babiloni et al.	Babiloni et al.	Cope et al.	Averna et al.	Cacciotti et al.	Akbar et al.
Colom-Cadena et al.	Gommeren et al.	David & Malhotra	Buzi et al.	Carrarini et al.	Babiloni et al.
Hefter et al.	Grueso & Viejo-Sobera	Ferreri et al.	Casagrande et al.	Costanzo et al.	Calvin-Dunn et al.
Jafari et al.	Liviñt Popa et al.	Giustiniani et al.	Chaves-Coira et al.	Ehteshamzad	Cipriani et al.
Maestú & Fernández	Monllor et al.	Jauny et al.	M. Liu et al.	Kazmierska-Grebowska et al.	
Rossini et al.	Ouchani et al.	Leon-Ariza et al.	Ribarič	Pascarella et al.	
Sun et al.	Paitel et al.	Miraglia et al.	Ulbi & Rakusa	Simmatitis et al.	
	Pedroso et al.	Olichney et al.	Wijaya et al.	Zúñiga et al.	
	Perez-Valero et al.	Torres-Simón et al.			
	Tarawneh et al.	C. Wang et al.			
	Tzimourta et al.	Yakubov et al.			

Tabla 5.1.1. Revisiones incluidas en el Estudio 1 por año

5.4. Electrofisiología durante estado de reposo

El análisis de la actividad en estado de reposo ha sido el enfoque predominante en la electrofisiología del Alzheimer, debido a su facilidad de adquisición y replicabilidad entre centros. Para facilitar la interpretación de los hallazgos en este paradigma, los he organizado siguiendo la misma estructura del capítulo anterior: potencia, conectividad funcional y entropía y complejidad. Finalmente, he añadido también una sección sobre modelos clasificadores, que pueden utilizar combinaciones de estas métricas.

5.4.1. Potencia en estado de reposo

En el envejecimiento normal (Nold, del inglés “*Normal old*”), el hallazgo más consistente es una disminución de la potencia absoluta, tanto global como en bandas específicas de frecuencia (Polich, 1997; Vysata et al., 2012). Históricamente se consideraba que el envejecimiento producía un enlentecimiento progresivo del espectro durante el estado de reposo, reflejado en una reducción de la frecuencia del pico alfa, acompañada de incrementos en frecuencias bajas y decrementos en frecuencias altas (Klimesch, 1999). Sin embargo, investigaciones más recientes revelan un patrón más complejo. Un estudio con ~18000 sujetos utilizando EEG confirmó que, efectivamente, el envejecimiento se relaciona con un enlentecimiento del ritmo y pico alfa. No obstante, a diferencia de lo que se pensaba anteriormente, la potencia en theta y delta disminuye, tanto en términos absolutos como relativos, al igual que en la banda alfa. La potencia absoluta en bandas beta y gamma disminuye en menor medida, lo que resulta en un aumento de su potencia relativa (Vysata et al., 2012). Recientemente, un estudio realizado por mi grupo de investigación con ~800 sujetos utilizando MEG ha aportado nueva evidencia. En este trabajo se identificaron patrones más complejos en la relación entre potencia relativa y edad, donde banda de frecuencia sigue trayectorias distintas a lo largo de la vida en distintas regiones cerebrales (Doval, López-Sanz, et al., 2024).

5.4.1.1. ADD y potencia

En la demencia tipo Alzheimer (ADD, del inglés "*Alzheimer's Disease Dementia*"), el enlentecimiento del espectro durante estado de reposo presenta un patrón característico y consistente tanto en EEG como en MEG. De manera similar al envejecimiento normal, pero con mayor intensidad, los pacientes con ADD muestran una reducción en la frecuencia del espectro y del pico alfa (Lizio et al., 2016; Kwak, 2006; Meghdadi et al., 2021; Berendse et al., 2000; Fernández et al., 2006). Sin embargo, a diferencia del envejecimiento normal, este enlentecimiento va acompañado de un aumento de la potencia en bandas de baja frecuencia (delta y theta) y reducción en bandas de frecuencia más alta (alfa y beta) (Babiloni, Del Percio, et al., 2016; Babiloni et al., 2011, 2013; Babiloni, Frisoni, et al., 2006; Babiloni, Triggiani, et al., 2016; Brenner et al., 1986; Coben et al., 1983, 1985; Fernández et al., 2003, 2013; C. Huang et al., 2000; McBride et al., 2014; Milikovsky et al., 2019; Musaeus, Engedal, et al., 2018; van der Hiele, Vein, Reijntjes, et al., 2007; J. Wang et al., 2017; X. Zheng et al., 2023; Canuet et al., 2012; Lizio et al., 2016; Kwak, 2006; S.-H. Han & Chul Youn, 2022; Meghdadi et al., 2021; S. Chen et al., 2024; Ding et al., 2022; Jelic et al., 1997; Berendse et al., 2000; Besga et al., 2010; Martínez-Cañada et al., 2023; Cecchetti et al., 2021). En cuanto a la banda gamma, aunque la evidencia es menos consistente, algunos estudios reportan un aumento de potencia en ADD (van Deursen et al., 2008; J. Wang et al., 2017). Adicionalmente, ciertos trabajos señalan un incremento en la potencia absoluta global en ADD respecto a Nold (Dimpfel, 2014; McBride et al., 2014).

5.4.1.2. MCI y potencia

El mismo patrón de enlentecimiento espectral se observa en el Deterioro Cognitivo Leve (MCI, del inglés: "*Mild Cognitive Impairment*"), pero con menor intensidad que en ADD. Los pacientes con MCI muestran una reducción en la frecuencia del espectro y del pico alfa (Fernández et al., 2006; Garcés et al., 2013; López, Cuesta, et al., 2014; López-Sanz et al., 2016). Este enlentecimiento también va acompañado de un aumento de la potencia relativa en delta y theta y una reducción en alfa y beta (Babiloni et al., 2011, 2013; Ding et al., 2022; Fernández et al., 2013; C. Huang et al., 2000; Jelic et al., 2000; López, Cuesta, et al., 2014; López-Sanz et al., 2016; Meghdadi et al., 2021; Michels et al., 2017; Musaeus, Engedal, et al., 2018; van der Hiele, Vein, Reijntjes, et al., 2007; Cuesta, Barabash, et al., 2015). Resulta interesante que un estudio encuentra inicialmente una reducción de delta y theta en MCI, que posteriormente se convierte en aumento en etapas más avanzadas de ADD (Kwak, 2006), lo que podría reflejar diferentes mecanismos en etapas tempranas. En la banda gamma, algunos estudios muestran en pacientes con MCI la misma tendencia de aumento observada en ADD, aunque más atenuada (van Deursen et al., 2008; J. Wang et al., 2017). También se ha observado un incremento de la potencia absoluta global en MCI comparado con Nold, aunque con menor magnitud que en ADD (Dimpfel, 2014; McBride et al., 2014).

Desde una perspectiva longitudinal, la progresión de MCI a ADD replica los hallazgos transversales: un enlentecimiento del espectro con incremento de frecuencias lentas y decremento de frecuencias más rápidas (Jelic et al., 2000). Crucialmente, la potencia basal permite distinguir entre pacientes con MCI que progresarán a demencia en un periodo relativamente corto (MCI progresores) y aquellos que permanecerán estables durante años (MCI estables). En registros de MEG, los MCI progresores muestran mayor potencia theta y menor potencia beta comparados con los estables (Gaubert

et al., 2025; López et al., 2016; Shpakivska-Bilan et al., 2025). Los estudios con EEG corroboran y amplían estos hallazgos: los MCI progresores presentan mayor potencia en delta, theta y alfa baja (Rossini et al., 2006), pero menor potencia beta (Musaeus, Nielsen, et al., 2018). Además, un mayor ratio theta/alfa en MCI se asocia con mayor riesgo anual de transición a demencia (Hamilton et al., 2021). Más allá de las bandas individuales, el acoplamiento entre frecuencias también está comprometido: los MCI progresores muestran menor acoplamiento theta/gamma, alteración que correlaciona con peores puntuaciones cognitivas (Musaeus et al., 2020).

Las diferencias encontradas en ADD y MCI no solo implican variaciones en la magnitud de la potencia, sino también alteraciones topográficas en la localización de los ritmos. A nivel de redes funcionales, por ejemplo, los pacientes con MCI muestran menor actividad que Nold durante estado de reposo en múltiples redes, incluyendo la red sensoriomotora, la red de percepción de memoria, la red por defecto posterior, y las redes de atención ventral y dorsal (Katayama et al., 2023).

La relevancia clínica de estos biomarcadores electrofisiológicos se refuerza al observar su relación con medicamentos colinérgicos que mejoran la sintomatología. Por ejemplo, pacientes con MCI en tratamiento presentan una disminución de la potencia delta y theta y un aumento de la potencia alfa, acercándose más al espectro “normal” (S.-H. Han & Chul Youn, 2022). Estos cambios en el perfil espectral asociados a la mejora sintomática sugieren una posible relación entre las diferencias encontradas en la potencia espectral y la disfunción colinérgica característica de estas patologías.

Un hallazgo interesante que podría explicar parte de la actividad diferencial entre Alzheimer y envejecimiento normal es que la actividad de ondas lentas en EEG durante el estado de reposo no es continua, sino que se compone de eventos transitorios denominados “eventos paroxísticos de ondas lentas”. Estos eventos, frecuentes también en epilepsia, se relacionan con disfunciones de la barrera hematoencefálica y su ocurrencia es más frecuente en ADD que en MCI y en Nold (Milikovsky et al., 2019). Aunque la relación entre actividad epileptogénica y Alzheimer es un campo de investigación fascinante y en expansión, este tema se aleja de los objetivos centrales de esta tesis, por lo que no profundizaré más en ello.

Los análisis espectrales tradicionales se centran en las oscilaciones rítmicas, pero investigaciones recientes han dirigido la atención hacia el componente aperiódico del espectro (pendiente 1/f). Modelos computacionales sugieren que las alteraciones en la pendiente 1/f podrían reflejar alteraciones en el balance excitación/inhibición neuronal. Tanto el envejecimiento normal como la progresión en el continuum del Alzheimer muestran alteraciones características con patrones topográficos distintivos, consistentes con la interpretación del desbalance excitación/inhibición (Martínez-Cañada et al., 2023). Estos hallazgos complementan los cambios en potencia espectral y sugieren alteraciones más fundamentales en la dinámica neuronal.

5.4.1.3. Etapas preclínicas y potencia

Aunque hay menos estudios y los resultados son menos consistentes, los individuos con Declive Cognitivo Subjetivo (SCD, del inglés: “*Subjective Cognitive Decline*”) también presentan alteraciones en sus patrones de potencia espectral. De manera similar a lo encontrado en ADD y MCI, pero con menor intensidad, estas personas

muestran mayor potencia delta y theta y menor potencia alfa (H. T. Jeong et al., 2021; Z. Zheng et al., 2023; López-Sanz et al., 2016).

A nivel longitudinal, aquellos individuos con SCD que progresarán a MCI o demencia en un periodo relativamente corto de tiempo (“SCD progresivos”) presentan mayor potencia en theta y una disminución de la potencia y la frecuencia del pico alfa, en comparación con SCD estables (Gouw et al., 2017; Pritchep et al., 2006).

5.4.1.4. APOE4 y potencia

Los portadores del alelo *APOE4* diagnosticados con ADD o MCI presentan una reducción más pronunciada de la potencia en las bandas alfa y beta en comparación con no portadores de *APOE4* que comparten el mismo diagnóstico clínico (Babiloni, Benussi, et al., 2006; Canuet et al., 2012; Michels et al., 2017). Tanto MCI como Nold portadores del alelo *APOE4* muestran mayor potencia theta frontal (Cuesta, Barabash, et al., 2015). Estos patrones sugieren que el genotipo *APOE4* potencia las alteraciones electrofisiológicas típicas de estas condiciones, y que el genotipo de riesgo *APOE4* presenta alteraciones similares.

5.4.1.5. Biomarcadores de amiloide y tau y potencia

Los biomarcadores moleculares y los patrones electrofisiológicos representan diferentes ventanas para observar el proceso patológico del Alzheimer. La relación entre los niveles de amiloide y tau y los cambios en la actividad eléctrica cerebral nos permite explorar cómo estos distintos tipos de biomarcadores evolucionan conjuntamente a lo largo de la enfermedad.

La acumulación de amiloide en el cerebro se refleja en cambios del espectro electrofisiológico. Niveles reducidos de A β 42 en CSF, señal de más placas amiloides, se asocian con mayor actividad en delta y theta y menor actividad en alfa y beta, tanto en pacientes con ADD, como en MCI y SCD (Hata et al., 2017; Smailovic et al., 2018).

Los estudios con PET amiloide confirman y amplían estos hallazgos. En pacientes con MCI, una mayor carga amiloide se traduce en mayor potencia theta relativa (J. Park et al., 2025). De manera interesante, una mayor carga PET amiloide también se asocia con mayor potencia alfa prefrontal en MEG, tanto en MCI como en Nold. Cuando se comparan específicamente individuos con carga amiloide positiva, emergen diferencias adicionales según el estado cognitivo: los MCI muestran mayor potencia delta que los Nold (Nakamura, Cuesta, et al., 2018). A nivel longitudinal, los Nold con PET amiloide positivo experimentan un aumento progresivo en el ratio theta/alfa a lo largo de 30 meses de seguimiento (Dubois et al., 2018).

Los biomarcadores de tau cuentan una historia similar. En pacientes con ADD y MCI, niveles elevados de tau total en CSF se correlacionan con mayor potencia relativa en theta (Musaeus, Engedal, et al., 2018). Esta asociación aparece incluso antes de los síntomas cognitivos: individuos Nold con niveles más altos de p-tau y t-tau ya muestran incrementos en la potencia theta. La relación se vuelve aún más evidente cuando combinamos biomarcadores en el ratio p-tau/A β 42 (Stomrud et al., 2010).

La presencia simultánea de alteraciones en amiloide y tau amplifica las alteraciones electrofisiológicas. En pacientes con ADD, MCI y SCD, la combinación de t-tau elevada y ratio A β 42/p-tau reducido no solo se asocia con el enlentecimiento del espectro, sino también con actividad paroxística de ondas lentas (Kramberger et al., 2013). Los

pacientes MCI que son positivos para ambos biomarcadores en CSF presentan un patrón más pronunciado: mayor actividad global en delta y theta, con reducción significativa en alfa y beta, comparados con MCI negativos (Cecchetti et al., 2021; Jovicich et al., 2019). El seguimiento longitudinal de estos pacientes "doblemente positivos" muestra algo particularmente interesante: un aumento progresivo de la actividad theta en regiones límbicas, más marcado que en MCI negativos, sugiriendo una evolución temporal de las alteraciones electrofisiológicas a medida que la enfermedad progresa (Jovicich et al., 2019).

La relación entre biomarcadores y patrones electrofisiológicos se extiende a lo largo del continuo de la enfermedad. La frecuencia mediana durante el reposo disminuye siguiendo una jerarquía clara: es más baja en MCI con amiloide positivo y neurodegeneración por MRI, intermedia en Nold con amiloide positivo, y más alta en Nold negativos. Esta gradación sugiere que los cambios electrofisiológicos siguen de cerca la carga patológica. Además, los pacientes con MCI positivos en PET amiloide y neurodegeneración MRI muestran menor frecuencia mediana durante estado de reposo que los MCI negativos en PET amiloide pero positivos en neurodegeneración MRI (J. Choi et al., 2023). Incluso en las fases más tempranas, como en SCD, aquellos con PET amiloide positivo ya muestran mayor potencia delta y menor potencia alfa baja comparados con SCD negativos (Shim et al., 2022).

También los biomarcadores en sangre, menos invasivos que los de CSF o PET, muestran asociaciones con patrones electrofisiológicos. En Nold, niveles elevados de oligómeros amiloide- β (OA β) en sangre se asocian con ratios theta/beta más altos en todo el cerebro (Bae et al., 2023), lo que sugiere que estas alteraciones electrofisiológicas podrían detectarse incluso en fases muy tempranas.

5.4.1.6. Potencia y otros marcadores de neuroimagen

Los estudios en neuroimagen estructural revelan importantes asociaciones entre los cambios cerebrales y los patrones electrofisiológicos en el Alzheimer. Estas relaciones abarcan tanto medidas estructurales como funcionales, proporcionando una visión integrada de la fisiopatología de la enfermedad.

Mayor atrofia cerebral en pacientes con ADD se asocia con aumento de potencia en delta y theta y disminución en alfa y beta (Babiloni, Triggiani, et al., 2016; Claus et al., 2000; Lizio et al., 2016). El hipocampo, una de las estructuras más afectadas en la enfermedad de Alzheimer, muestra asociaciones particularmente relevantes. Un menor volumen hipocampal se asocia en ADD y MCI con menor frecuencia de pico alfa (Garcés et al., 2013), mayor potencia relativa en delta y theta, y menor potencia relativa en alfa y beta (Babiloni, Frisoni, Pievani, et al., 2009; Fernández et al., 2003; López, Cuesta, et al., 2014). En MCI y Nold positivos en PET amiloide, los aumentos de potencia en delta se asocian tanto con atrofia entorrinal como con hipometabolismo de glucosa medido mediante FDG-PET (Nakamura, Cuesta, et al., 2018).

Un menor volumen de materia gris cortical en pacientes con ADD y MCI se relaciona con mayor amplitud delta y menor amplitud alfa baja (Babiloni et al., 2013). De manera más específica, el adelgazamiento cortical en MCI, especialmente en regiones como el precúneo y el giro supramarginal, se relaciona con un mayor ratio alfa alta/alfa baja (Moretti et al., 2013). La integridad de la materia blanca también influye en los patrones electrofisiológicos. Alteraciones en materia blanca en ADD se asocian con mayor

actividad delta y theta y menor actividad beta (Claus et al., 2000). Un menor volumen de materia blanca en el lóbulo frontal en pacientes con ADD y MCI se asocia a una mayor amplitud delta frontal en EEG (Babiloni, Frisoni, et al., 2006).

La patología vascular también parece influir en los patrones electrofisiológicos de manera distintiva. Los pacientes con ADD que presentan mayor carga de daño vascular muestran una amplitud menor en delta occipital y una amplitud mayor en alfa baja en comparación con aquellos sin patología vascular significativa (Babiloni et al., 2011). Este perfil contrasta con el patrón típico de ADD (mayor delta, menor alfa) y sugiere que los mecanismos fisiopatológicos pueden diferir cuando coexisten patología neurodegenerativa y vascular.

Los estudios de neuroimagen funcional complementan los hallazgos estructurales al proporcionar evidencia sobre la relación entre el metabolismo cerebral y los patrones electrofisiológicos. El hipometabolismo en pacientes con ADD, evaluado mediante FDG-PET, se relaciona con una actividad incrementada en delta (Babiloni, Del Percio, et al., 2016). En cuanto a la perfusión cerebral, evaluada mediante SPECT, una menor perfusión en pacientes con ADD se asocia con múltiples alteraciones electrofisiológicas: un pico alfa enlentecido y un mayor ratio de potencia theta/alfa (Kwa et al., 1993), un aumento de potencia en bandas lentas y reducción en alfa (Claus et al., 2000; Rodriguez et al., 1999) y un desplazamiento topográfico de la actividad alfa hacia zonas más posteriores (Müller et al., 1997).

5.4.1.7. Cognición y potencia

Los patrones electrofisiológicos, tanto con EEG como con MEG, muestran correlaciones consistentes con el rendimiento cognitivo a lo largo del espectro de la enfermedad de Alzheimer, proporcionando un vínculo entre la actividad cerebral y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

En pacientes con ADD y MCI, el enlentecimiento del espectro se asocia consistentemente con peores rendimientos cognitivos. Puntuaciones más bajas en pruebas cognitivas se asocian directamente con el enlentecimiento de la frecuencia media y el pico alfa (Brenner et al., 1986; Kwa et al., 1993; Kwak, 2006; Luckhaus et al., 2008), mayor potencia en delta y theta (Babiloni, Frisoni, et al., 2006; Babiloni et al., 2011, 2013; Babiloni, Del Percio, et al., 2016; Brenner et al., 1986; Claus et al., 2000; Fernández et al., 2013; Kwak, 2006; López, Cuesta, et al., 2014; Müller et al., 1997; Rodriguez et al., 1999; van der Hiele, Vein, Reijntjes, et al., 2007) y menor potencia en alfa y beta (Babiloni, Frisoni, et al., 2006; Babiloni et al., 2011, 2013; Claus et al., 2000; López, Cuesta, et al., 2014; Luckhaus et al., 2008; Müller et al., 1997; Rodriguez et al., 1999), así como ratios espectrales entre frecuencias lentas y rápidas (Babiloni, Triggiani, et al., 2016; Lizio et al., 2016; Jovicich et al., 2019).

5.4.1.8. Conclusiones generales sobre potencia en estado de reposo

En general, los resultados con respecto a la potencia en estado de reposo en el Alzheimer son claros y consistentes: una reducción en la frecuencia del espectro, acompañada de aumentos en la potencia de bandas lentas (delta y theta) y disminución en la potencia de bandas más rápidas (alfa y beta), con un posible aumento, menos claro, de la potencia en gamma. Estos cambios avanzan de forma progresiva en el continuo de la enfermedad, intensificándose desde Nold negativos en biomarcadores, a Nold positivos, SCD, MCI, y finalmente ADD, donde las alteraciones son más

pronunciadas. Además, estas alteraciones correlacionan consistentemente con otros marcadores de la enfermedad, como medidas estructurales y puntuaciones cognitivas, y están moduladas por factores genéticos de riesgo para Alzheimer.

5.4.2. Conectividad funcional durante estado de reposo

El estudio de la conectividad funcional añade un nivel adicional de complejidad al análisis de potencia. No se limita a examinar la actividad de regiones cerebrales aisladas, sino que analiza las relaciones entre pares de regiones o redes completas. Esta mayor dimensionalidad, junto con la diversidad de métricas y metodologías empleadas, explica en parte por qué existe menor consistencia entre estudios.

La relación entre conectividad funcional en estado de reposo y envejecimiento sigue patrones complejos que varían según regiones cerebrales y bandas de frecuencia. En un estudio reciente del que soy coautor ([Doval, Nebreda, et al., 2024](#)), analizamos esta relación utilizando el índice de sincronización de fase (ciPLV, del inglés “*corrected imaginary Phase Locking Value*”) mediante MEG en una muestra amplia de 792 participantes sanos de distintas edades. La comparación entre participantes mayores y de mediana edad reveló patrones específicos para cada banda de frecuencia:

- **Delta:** Disminución predominante en zonas posteriores, con patrones menos robustos de hiperconectividad difusa.
- **Theta:** Disminución generalizada en todo el cerebro, especialmente intensa en áreas temporales, frontales y centrales.
- **Alfa:** Reducción marcada en áreas occipitales y temporales, coexistiendo con una red menor de hiperconectividad difusa.
- **Beta:** Patrón dual con aumento de conectividad en gran parte del cerebro (especialmente zonas frontales y centrales) y disminución en zonas occipitales.
- **Gamma (30-45Hz):** Resultados menos robustos, con incremento difuso de conectividad contrastando con pequeño decremento en conectividad occipital.

Estos patrones mantienen cierta correspondencia con los hallazgos más comunes en potencia espectral: disminución generalizada en delta, theta y alfa, junto con incremento relativo en beta y gamma. La afectación específica de la conectividad posterior en alfa, beta y gamma podría relacionarse con la mayor vulnerabilidad del ritmo alfa en regiones posteriores durante el envejecimiento.

Al analizar estos patrones de forma continua a lo largo del ciclo vital observamos que distintas conexiones siguen trayectorias evolutivas específicas y no lineales. Esta complejidad en los cambios de conectividad funcional durante el envejecimiento normal resulta fundamental para distinguir posteriormente entre progresión normal y patológica vinculada al continuo de la enfermedad de Alzheimer.

Una revisión sistemática reciente examina específicamente los patrones de conectividad funcional en EEG como biomarcador para el Alzheimer ([Paitel et al., 2025](#)). A partir de 1344 artículos iniciales, tras aplicar diversos criterios de inclusión y exclusión, incorporó finalmente 124 estudios publicados hasta febrero de 2023. Me basaré principalmente en ella para esta sección, complementándola con 23 trabajos adicionales con MEG.

Los estudios de conectividad se categorizan en cuatro tipos distintos: coherencia, aproximaciones basadas en fase, medidas de grafos y otras métricas. He decidido no

entrar en detalle en las medidas basadas en grafos, dado que no serán utilizadas en capítulos posteriores de esta tesis, por lo que únicamente mencionaré los resultados agregados de la revisión al final de la sección. Adicionalmente, separé los resultados en tarea y reporto aquí únicamente los hallazgos en estado de reposo.

5.4.2.1. ADD y conectividad funcional

Los pacientes con ADD muestran una tendencia predominante hacia una reducción de la conectividad funcional, aunque con importantes variaciones según las bandas de frecuencia y regiones cerebrales. Esta disminución global se confirma en múltiples estudios que emplean métricas en banda ancha (Alonso et al., 2011; Chan et al., 2013; J. Jeong et al., 2001; Song et al., 2019; Yu et al., 2018).

Banda delta: Los estudios muestran una tendencia general hacia el aumento de conectividad delta en ADD. Se reportan aumentos en coherencia (EEG: Babiloni, Del Percio, Lizio, Noce, Lopez, Soricelli, Ferri, Nobili, et al., 2018; Babiloni, Triggiani, et al., 2016; Fide et al., 2022; Musaeus, Nielsen, et al., 2019; Sankari et al., 2011; MEG: Alonso et al., 2011; Escudero et al., 2011), métodos *phase-locked* (EEG: Cai et al., 2018; Frangopoulou & Alimardani, 2022; Knyazeva et al., 2013) y otras aproximaciones (EEG: Koenig et al., 2005; MEG: Juan-Cruz et al., 2017).

Sin embargo, también se reportan disminuciones usando coherencia (EEG: Musaeus, Engedal, et al., 2019; Sankari et al., 2011, 2012; R. Wang et al., 2014; MEG: Berendse et al., 2000), métodos *phase-locked* (EEG: Hata et al., 2016; Knyazeva et al., 2013; Yan et al., 2021) y otros enfoques (EEG: Tahaei et al., 2012).

Banda theta: Los estudios muestran una tendencia general hacia el aumento de conectividad theta en ADD. Se reportan aumentos en coherencia (Babiloni, Triggiani, et al., 2016; Dubovik et al., 2013; Leuchter et al., 1994; Musaeus, Engedal, et al., 2019; Musaeus, Nielsen, et al., 2019; Sankari et al., 2011; MEG: Alonso et al., 2011), métodos *phase-locked* (EEG: Canuet et al., 2012; Frangopoulou & Alimardani, 2022; Kabbara et al., 2018; Knyazeva et al., 2013; Ruiz-Gómez, Hornero, et al., 2019; Yan et al., 2021) y otras aproximaciones (EEG: Birba et al., 2022; MEG: Stam et al., 2006).

Sin embargo, también se reportan disminuciones usando coherencia (EEG: Blinowska et al., 2017; Chan et al., 2013; Sankari et al., 2011, 2012; R. Wang et al., 2014; MEG: Berendse et al., 2000), métodos *phase-locked* (EEG: Hata et al., 2016; Kabbara et al., 2018; Knyazeva et al., 2013) y otros enfoques (EEG: Babiloni, Ferri, et al., 2009; Blinowska et al., 2017; MEG: Juan-Cruz et al., 2017).

Algunos estudios encuentran ambos, en base a diferencias regionales específicas. Por ejemplo, Kabbara et al., (2018) encuentran un aumento del PLV EEG theta en ADD para la red de saliencia atencional, pero una disminución para la DMN.

Banda alfa: El hallazgo más robusto y consistente a través de los estudios es la disminución de conectividad alfa. La mayor parte de trabajos reportan disminuciones en coherencia (EEG: Babiloni, Del Percio, Lizio, Noce, Lopez, Soricelli, Ferri, Nobili, et al., 2018; Babiloni, Triggiani, et al., 2016; Blinowska et al., 2017; Chan et al., 2013; Dubovik et al., 2013; Fide et al., 2022; Hidasi et al., 2007; Jelic et al., 1997; Locatelli et al., 1998; Musaeus, Engedal, et al., 2019; Musaeus, Nielsen, et al., 2019; Sankari et al., 2011, 2012; R. Wang et al., 2014, 2015; MEG: Berendse et al., 2000; Franciotti et al., 2006), métodos *phase-locked* (EEG: Cai et al., 2018; Canuet et al., 2012; Engels et al., 2015;

Gurja et al., 2022; Kabbara et al., 2018; Knyazeva et al., 2013; Mehraram et al., 2020; Ruiz-Gómez, Hornero, et al., 2019; MEG: Stam et al., 2009) y otras aproximaciones (EEG: Babiloni, Ferri, et al., 2009; Blinowska et al., 2017; Koenig et al., 2005; Ruiz-Gómez, Gómez, et al., 2019; Tahaei et al., 2012; MEG: Koelewijn et al., 2017; Stam et al., 2002, 2006).

Unos pocos estudios reportan tanto disminución como aumentos, dependiendo de la región y la métrica, usando coherencia (EEG: Hidas et al., 2007; Musaeus, Engedal, et al., 2019; Sankari et al., 2011); MEG: Stam et al., 2006) y métodos *phase-locked* (EEG: Knyazeva et al., 2013).

Banda beta: El hallazgo predominante es una disminución de conectividad beta en ADD. La mayor parte de trabajos reportan disminuciones en coherencia (EEG: Blinowska et al., 2017; Chan et al., 2013; Leuchter et al., 1994; Musaeus, Engedal, et al., 2019; Musaeus, Nielsen, et al., 2019; Rodinskaia et al., 2022; Sankari et al., 2011, 2012; R. Wang et al., 2014; MEG: Alonso et al., 2011; Berendse et al., 2000), métodos *phase-locked* (EEG: Kabbara et al., 2018; Knyazeva et al., 2013; Mehraram et al., 2020; Ruiz-Gómez, Hornero, et al., 2019; MEG: Stam et al., 2009) y otras aproximaciones (EEG: Babiloni, Ferri, et al., 2009; Koenig et al., 2005; S.-H. Lee et al., 2010; Ruiz-Gómez, Gómez, et al., 2019; Tahaei et al., 2012; MEG: Juan-Cruz et al., 2017; Koelewijn et al., 2017; Stam et al., 2002).

Varios estudios reportan tanto disminución como aumentos, dependiendo de la región y métrica, usando coherencia (EEG: Hidas et al., 2007; Musaeus, Engedal, et al., 2019; Sankari et al., 2011; MEG: Stam et al., 2006) y métodos *phase-locked* (EEG: Knyazeva et al., 2013).

Banda gamma: Gamma es la banda donde se reportan menos resultados en ADD, pero prácticamente todos los estudios que reportan resultados son consistentes en reportar una reducción, tanto en coherencia (EEG: Blinowska et al., 2017; Tao & Tian, 2005; R. Wang et al., 2014); MEG: Alonso et al., 2011), como con otros métodos (EEG: S.-H. Lee et al., 2010; Tahaei et al., 2012; MEG: Juan-Cruz et al., 2017; Stam et al., 2002). Un único estudio, Stam et al., (2006), encuentra coherencia gamma aumentada parieto-occipital en MEG.

El hecho de que se encuentre hiperactividad o hipoactividad en las mismas bandas puede deberse a diferencias metodológicas entre estudios, variaciones en las muestras, o patrones complejos según regiones y frecuencias específicas. Por ejemplo, estudios con muestras grandes muestran un patrón predominante de disminución generalizada de la conectividad, pero con aumentos en frecuencias y regiones cerebrales específicas (EEG: Knyazeva et al., 2013; Sankari et al., 2011; Vyšata et al., 2015). Adicionalmente, la edad influye en estos patrones, con ADD menores y mayores de 70 años mostrando patrones opuestos (Y. Zhao et al., 2020).

5.4.2.2. MCI y conectividad funcional

Además de la revisión sistemática, que analiza cambios en conectividad tanto en ADD como en MCI, encontré un metaanálisis específico sobre los cambios en conectividad funcional en EEG y MEG en pacientes con MCI (Buzi et al., 2023). Este trabajo aplicó criterios estrictos a 3852 artículos, seleccionando finalmente 12 estudios de alta calidad. Utilizando una metodología rigurosa para metaanálisis ("MetaNSUE"), únicamente encontraron resultados suficientemente robustos para alcanzar significación

estadística en la banda alfa: específicamente, una disminución de la conectividad entre áreas frontales-parietales y temporales-parietales. La ausencia de diferencias significativas en otras bandas podría atribuirse a la gran heterogeneidad metodológica. Por este motivo, he decidido reportar igualmente los resultados desglosados por banda de la revisión sistemática de Paitel et al., (2025).

Los estudios de banda ancha muestran un patrón distinto al observado en ADD. Mientras que en ADD estos estudios confirmaban una tendencia hacia la reducción general de la conectividad, en MCI dos trabajos encuentran mayor conectividad funcional general (EEG: Bonanni et al., 2021; Timothy et al., 2017), y otro revela un patrón mixto con disminuciones generalizadas pero grandes incrementos en pares de canales específicos (EEG: Movahed & Rezaeian, 2022). El análisis detallado por bandas de frecuencia revela patrones menos consistentes que en ADD:

Banda delta: En MCI, los resultados en delta muestran patrones mixtos y dependientes del tipo de métrica. Se encuentra un aumento principalmente en estudios de coherencia (EEG: Babiloni, Frisoni, Vecchio, et al., 2009; Handayani et al., 2018; Musaeus, Engedal, et al., 2019) y otras aproximaciones (EEG: Y. Guo et al., 2021). Sin embargo, métodos *phase-locked* muestran únicamente reducción (EEG: Gómez, Ruiz-Gómez, et al., 2018; Požar et al., 2020; Tóth et al., 2014; Yan et al., 2021), así como algunos estudios de coherencia (EEG: Musaeus, Engedal, et al., 2019; Musaeus, Nielsen, et al., 2019).

Banda theta: En MCI, los resultados en theta muestran patrones mixtos de reducción y aumento en todas las métricas. Se reportan aumentos de conectividad en estudios de coherencia (EEG: Handayani et al., 2018; Musaeus, Engedal, et al., 2019; Musaeus, Nielsen, et al., 2019), métodos *phase-locked* (EEG: Ruiz-Gómez, Hornero, et al., 2019) y otras aproximaciones (EEG: Y. Guo et al., 2021). Sin embargo, también se reportan disminuciones usando coherencia (EEG: Handayani et al., 2018; Vanneste et al., 2021; MEG: Gómez, Gómez, et al., 2018), métodos *phase-locked* (EEG: X. Li et al., 2021; Youssef et al., 2021) y otros enfoques (EEG: Babiloni, Ferri, et al., 2009; X. Li et al., 2021; MEG: Gómez, Gómez, et al., 2018).

Banda alfa: En MCI, la disminución de conectividad alfa es también el hallazgo más consistente a través de las diferentes métricas, aunque con mayor presencia de resultados mixtos que en ADD. La mayoría de trabajos reportan disminuciones en coherencia (EEG: Babiloni, Del Percio, Lizio, Noce, Lopez, Soricelli, Ferri, Nobili, et al., 2018; Babiloni, Del Percio, Lizio, Noce, Lopez, Soricelli, Ferri, Pascarelli, et al., 2018; Handayani et al., 2018; Michels et al., 2017; Musaeus, Engedal, et al., 2019; Teipel et al., 2009; Xu et al., 2014; MEG: Gómez, Gómez, et al., 2018), métodos *phase-locked* (EEG: Gómez, Ruiz-Gómez, et al., 2018; Gonzalez-Escamilla et al., 2015, 2016; Gurja et al., 2022; Handayani et al., 2018; Su et al., 2021; X. Zhang et al., 2022; MEG: Cuesta, Garcés, et al., 2015) y otras aproximaciones (EEG: Babiloni, Ferri, et al., 2009; Cantero, Atienza, Gomez-Herrero, et al., 2009; Wen et al., 2014; MEG: Garcés et al., 2014; Gómez, Gómez, et al., 2018).

Sin embargo, varios estudios reportan aumentos usando coherencia (EEG: Musaeus, Engedal, et al., 2019; Rodinskaia et al., 2022), métodos *phase-locked* (EEG: Cantero, Atienza, Cruz-Vadell, et al., 2009; Pons et al., 2010; Tóth et al., 2014) y otros enfoques (EEG: Cantero, Atienza, Gomez-Herrero, et al., 2009).

Otros estudios reportan disminuciones y aumentos, dependiendo de la región, utilizando métodos *phase-locked* (MEG: [López et al., 2017](#); [López-Sanz et al., 2017](#)).

Banda beta: En MCI se reporta de forma consistente una disminución de conectividad beta, con algunos hallazgos de patrones regionales mixtos. La mayoría reportan disminuciones en coherencia (EEG: [Handayani et al., 2018](#); [Michels et al., 2017](#); [Musaeus, Engedal, et al., 2019](#); [Musaeus, Nielsen, et al., 2019](#); [Rodinskaia et al., 2022](#)), métodos *phase-locked* (EEG: [Handayani et al., 2018](#); MEG: [Cuesta, Garcés, et al., 2015](#)) y otras aproximaciones (EEG: [Babiloni, Ferri, et al., 2009](#); [Koenig et al., 2005](#); [Wen et al., 2014](#); MEG: [Gomez et al., 2009](#); [Gómez, Gómez, et al., 2018](#)).

Sin embargo, algunos estudios de coherencia presentan diferencias regionales, con disminución en zonas frontales y parietales pero aumento en zonas temporales (EEG: [Musaeus, Engedal, et al., 2019](#); [Rodinskaia et al., 2022](#)).

Banda gamma: Muy pocos estudios reportan resultados en la conectividad gamma en MCI, pero los que lo hacen reportan disminución, tanto en coherencia (MEG: [Gomez et al., 2009](#); [Gómez, Gómez, et al., 2018](#)) como en métodos *phase-locked* (MEG: [Gómez, Ruiz-Gómez, et al., 2018](#)) y otras aproximaciones (MEG: [Gómez, Gómez, et al., 2018](#)).

Así pues, el hallazgo más consistente en MCI es la disminución de la conectividad en la banda alfa, un resultado que corrobora el metaanálisis previamente mencionado. También se observa con consistencia una disminución en la conectividad beta, mientras que otras bandas de frecuencia presentan resultados más heterogéneos.

Un aspecto fundamental para comprender la heterogeneidad de los hallazgos en conectividad es considerar su evolución temporal, especialmente en pacientes que progresan a demencia. El trabajo longitudinal de Pusil, López, et al., ([2019](#)) es particularmente ilustrativo al respecto. Mediante MEG, estos investigadores documentaron una trayectoria aparentemente paradójica: los pacientes con MCI que posteriormente desarrollaron demencia presentaban inicialmente una conectividad PLV significativamente mayor en redes theta y beta comparados tanto con controles sanos como con MCI que permanecieron estables. Esta hiperconectividad inicial, sin embargo, no se mantuvo en el tiempo, sino que disminuyó progresivamente, afectando especialmente las conexiones fronto-temporales y fronto-occipitales. Mientras tanto, los MCI estables mantuvieron o incluso incrementaron su conectividad durante el seguimiento, generando un cruce de trayectorias donde los progresores terminaron exhibiendo menor conectividad que todos los demás grupos.

Esta evolución temporal llevó a los autores a proponer el "modelo X", que conceptualiza la progresión de la enfermedad como trayectorias divergentes que se cruzan en el tiempo. Según este modelo, los pacientes en diferentes estadios de la enfermedad se encuentran en distintos puntos de una trayectoria característica: aquellos más cercanos a la demencia están atravesando una fase de hiperconectividad y se encuentran en declive hacia la hipoconectividad, mientras que aquellos en fases más tempranas aún están aproximándose a la hiperconectividad.

La validez del modelo X se ve reforzada por hallazgos convergentes de otros estudios longitudinales. Bonanni et al., ([2021](#)) reportaron un patrón notablemente similar: pacientes con MCI que inicialmente mostraban mayor conectividad que los controles experimentaron una disminución progresiva durante tres años de seguimiento conforme

avanzaban hacia la demencia. De manera complementaria, estudios previos con EEG ya habían identificado que los MCI que eventualmente progresarían a demencia presentaban una hiperconectividad basal distintiva comparados con aquellos que permanecerían estables ([Rossini et al., 2006](#)).

Esta evolución temporal podría explicar gran parte de la heterogeneidad observada en estudios transversales de MCI, donde los patrones mixtos podrían reflejar que diferentes pacientes se encuentran en distintas fases de progresión.

En cuanto a las métricas derivadas de la teoría de grafos, la revisión de Paitel et al., (2025) identifica varias tendencias generales tanto en ADD como en MCI. Específicamente, se observa una tendencia a la disminución del coeficiente de agrupamiento (indicador de la densidad de conexiones locales entre nodos vecinos) y de la propiedad de "mundo pequeño" (small-worldness, que describe una red eficiente con alta agrupación local y caminos globales cortos). Paralelamente, la longitud de camino característica (el número promedio de pasos para conectar dos nodos cualesquiera) tiende a aumentar. Finalmente, tanto la eficiencia global como la eficiencia local de la red suelen verse mermadas en ambas condiciones patológicas.

5.4.2.3. Etapas preclínicas y conectividad funcional

Un estudio incluyendo tanto MCI como SCD muestra disminución de conectividad PLV en regiones posteriores, pero aumento en regiones anteriores. Los individuos con SCD muestran valores intermedios entre MCI y Nold (MEG: [López-Sanz et al., 2017](#)).

Los hallazgos con poblaciones de alto riesgo son particularmente relevantes para esta tesis. Un estudio que evaluó familiares de primer grado de Alzheimer, pertenecientes al mismo proyecto del que forma parte esta investigación, encontró hipersincronización PLV en banda alfa alta en el grupo de familiares, especialmente en conexiones con el cíngulo y el precúneo (MEG: [Ramírez-Toraño et al., 2021](#)). Sin embargo, este estudio no encontró una modulación significativa del alelo *APOE4*.

Otro estudio, del que soy coautor, realiza un seguimiento longitudinal, revelando que la conectividad funcional en alfa alta en estos clústeres aumenta con el tiempo dentro del grupo de familiares, y se relaciona con niveles plasmáticos de p-tau231 (MEG: [García-Colomo, Nebreda, et al., 2024](#)). Este cambio y relación no se encuentra de forma significativa en el grupo de no familiares.

5.4.2.4. APOE4 y conectividad funcional

En pacientes con ADD, el efecto del *APOE4* parece amplificar las alteraciones típicas de conectividad. La coherencia en banda alfa se reduce más en pacientes portadores de *APOE4*, siguiendo la tendencia: Nold > ADD no portadores > ADD portadores heterocigotos > ADD portadores homocigotos (EEG: [Jelic et al., 1997](#)).

Este patrón se mantiene en MCI, donde los portadores de *APOE4* muestran mayor reducción de coherencia en alfa y beta que no portadores (EEG: [Michels et al., 2017](#)). Similarmente, aunque los MCI en general presentan PLI disminuida significativamente en el 5% de las conexiones, los portadores de *APOE4* sufren una reducción adicional en el 2% de las conexiones (EEG: [Gonzalez-Escamilla et al., 2015, 2016](#)).

Un hallazgo intrigante emerge al analizar la conectividad en bandas lentas. En individuos Nold, portadores de *APOE4* muestran mayor conectividad PLV en delta y theta que no portadores. Sin embargo, este patrón se invierte en MCI: los portadores de

APOE4 presentan menor conectividad que los no portadores (MEG: [Cuesta, Garcés, et al., 2015](#)). Esta inversión sugiere que *APOE4* podría inicialmente asociarse con hiperconectividad, que posteriormente disminuye conforme avanza la patología.

5.4.2.5. Biomarcadores de amiloide y tau y conectividad funcional

Los biomarcadores moleculares del Alzheimer muestran asociaciones consistentes con alteraciones en la conectividad funcional, reforzando su relación con la patología.

Pacientes MCI con niveles anormales de A β 42 y p-tau en CSF muestran patrones de conectividad alterada que incluyen tanto reducciones como aumentos de conectividad en alfa, beta y gamma en distintas regiones (MEG: [Canuet et al., 2015](#)).

La carga amiloide medida por PET revela patrones específicos según el estado cognitivo. En MCI se asocia consistentemente con menor coherencia en alfa, beta y gamma (EEG: [Michels et al., 2017](#)), mientras que en Nold muestra un patrón más complejo, con aumento del PLV en delta y theta y disminución en alfa entre precúneo y áreas parietales, además de reducción del PLV en delta dentro del precúneo (MEG: [Nakamura et al., 2017](#)). También en Nold, se encuentra una relación entre mayor carga PET-amiloide y mayor conectividad wSMI (del inglés: “weighted Symbolic Mutual Information”) en alfa en regiones parieto-occipitales (EEG: [Gaubert et al., 2019](#)). De manera similar, niveles bajos de A β 42 plasmático en Nold (indicativos de mayor acumulación de placas) se relacionan con mayor conectividad PLI en alfa (EEG: [Gonzalez-Escamilla et al., 2015, 2016](#)).

Respecto a los biomarcadores de tau, en ADD la menor conectividad alfa frontotemporal se asocia con niveles más altos de t-tau en CSF (EEG: [Hata et al., 2017](#)). Los marcadores plasmáticos de tau también revelan asociaciones relevantes: niveles elevados de p-tau231 en Nold se relacionan con alteraciones en propiedades topológicas de red como centralidad y organización jerárquica en theta, alfa y gamma (MEG: [García-Colomo et al., 2025](#); [García-Colomo, López-Sanz, et al., 2024](#)).

Finalmente, la conectividad dinámica, que evalúa variaciones temporales en lugar de promedios, también muestra relaciones significativas. Un estudio reciente en el que participo encontró asociaciones entre la variabilidad de la conectividad frontotemporal y niveles plasmáticos de p-tau231 en Nold (MEG: [Carrasco-Gómez et al., 2025](#)).

5.4.2.6. Conectividad funcional y otros marcadores de neuroimagen

Las alteraciones estructurales y funcionales cerebrales muestran asociaciones consistentes con los patrones de conectividad electrofisiológica, proporcionando evidencia de que los cambios en la actividad neural reflejan modificaciones anatómicas subyacentes.

La atrofia hipocampal se asocia con patrones específicos de conectividad. En MCI, mayor atrofia hipocampal se relaciona con aumento de coherencia interhemisférica en delta frontal y en delta, theta y alfa temporal, así como con disminución de coherencia intrahemisférica fronto-parietal en todas las frecuencias (EEG: [Moretti et al., 2008](#)). Complementando estos hallazgos, mayor atrofia hipocampal también se asocia con menor PLV alfa en conexiones posteriores (MEG: [López-Sanz et al., 2017](#)).

Las alteraciones en las conexiones anatómicas se reflejan en la conectividad funcional. Un menor volumen de materia blanca del esplenio del cuerpo calloso en MCI se relaciona con menor conectividad PLI en alfa (EEG: [Gonzalez-Escamilla et al., 2015](#))

y un menor número de tractos significativos también se asocia con menor conectividad alfa (MEG: [Garcés et al., 2014](#)). Menor anisotropía fraccional y mayor difusividad media, comúnmente interpretadas como menor conectividad estructural, también se asocian en MCI con menor coherencia en alfa (EEG: [Teipel et al., 2009](#)).

El daño vascular modula significativamente los patrones de conectividad en MCI. El daño vascular subcortical se asocia con mayor disminución general de la coherencia en todas las frecuencias (EEG: [Moretti et al., 2008](#)).

Los estudios de neuroimagen funcional complementan los hallazgos estructurales. El hipometabolismo cerebral, evaluado mediante FDG-PET en Nold, se relaciona con menor conectividad en alfa, sugiriendo que los cambios en sincronización preceden o acompañan a las alteraciones metabólicas (EEG: [Gonzalez-Escamilla et al., 2016](#)).

5.4.2.7. Cognición y conectividad funcional

A lo largo del continuo del Alzheimer, las alteraciones en conectividad se correlacionan con la severidad del deterioro cognitivo. En pacientes con ADD, mayor severidad de la enfermedad se relaciona con menor coherencia alfa (MEG: [Ranasinghe et al., 2014](#)) y peores puntuaciones cognitivas se relacionan con menor conectividad en alfa y beta (EEG: [Locatelli et al., 1998](#); MEG: [Stam et al., 2006](#)).

En MCI, los patrones se vuelven más complejos. Se encuentra asociación entre peores puntuaciones cognitivas y menor conectividad en alfa y beta, pero también con mayor coherencia en delta y theta (EEG: [Michels et al., 2017](#); MEG: [Cuesta, Garcés, et al., 2015](#)). Un estudio en pacientes con MCI y SCD encuentra una relación entre peores puntuaciones cognitivas y menor PLV alfa en conexiones posteriores, pero mayor PLV en conexiones anteriores (MEG: [López-Sanz et al., 2017](#)).

5.4.2.8. Conclusiones generales sobre conectividad en estado de reposo

Los hallazgos en conectividad funcional revelan un panorama más complejo que los observados en potencia espectral, aunque emergen patrones consistentes a lo largo del continuo. El hallazgo más robusto es la disminución de conectividad en bandas alfa y beta, especialmente evidente en ADD y presente también en MCI. En contraste, las bandas lentas muestran patrones más heterogéneos, reportándose tanto aumentos como disminuciones según la región, metodología y estadio de la enfermedad.

La variabilidad podría reflejar en parte la evolución temporal propuesta en el "modelo X", donde diferentes pacientes se encuentran en distintas fases de una trayectoria que incluye hiperconectividad inicial seguida de declive progresivo hacia hipoconectividad. Este modelo parece estar apoyado por los resultados encontrados en estudios longitudinales de MCI progresivos y etapas más tempranas del continuo.

La conectividad funcional muestra asociaciones consistentes con múltiples biomarcadores relevantes para el Alzheimer, incluyendo factores genéticos (*APOE4*), biomarcadores moleculares (amiloide y tau), alteraciones estructurales cerebrales y rendimiento cognitivo. Estas correlaciones refuerzan la validez de las métricas de conectividad como biomarcadores potenciales y sugieren que capturan aspectos funcionalmente relevantes de la fisiopatología subyacente.

5.4.3. Entropía durante estado de reposo

La entropía, como medida de la complejidad o irregularidad de las señales cerebrales, constituye un indicador sensible a las alteraciones en la actividad dinámica del cerebro. Estas alteraciones caracterizan tanto el envejecimiento fisiológico como los procesos patológicos.

La investigación sobre la evolución de la entropía durante el envejecimiento normal es aún limitada. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere una tendencia general hacia el aumento de los valores de entropía con la edad ([Alù et al., 2021](#); [Pappalè et al., 2023](#)). Este patrón muestra variaciones importantes según la banda de frecuencia analizada. La entropía tiende a aumentar con la edad en bandas lentas, mientras que se reduce en beta alta y gamma ([Pappalè et al., 2023](#)).

Una revisión sistemática reciente ha analizado el potencial de la entropía derivada del EEG como biomarcador para la enfermedad de Alzheimer ([Zúñiga et al., 2024](#)). Los autores examinaron 713 artículos iniciales y seleccionaron 40 estudios publicados entre 2000 y 2023. Dado que se trata de una revisión exhaustiva y actual sobre estas métricas, y considerando que las medidas de entropía no forman parte central de esta tesis doctoral, no incluiré artículos individuales en esta sección, sino que únicamente resumiré sus principales conclusiones sobre la relación entre entropía y Alzheimer.

El hallazgo más consistente es una reducción general de la complejidad y entropía en las señales EEG de pacientes con enfermedad de Alzheimer, que correlaciona con mayor severidad del deterioro cognitivo. Un metaanálisis previo confirma estos resultados ([Ahmadiéh & Ghassemi, 2022](#)).

Este patrón también aparece en MCI, aunque con menor intensidad. A nivel más específico, particularmente con medidas como la Entropía Multiescala, este patrón parece depender de la escala temporal, observándose una disminución de la entropía en escalas de tiempo cortas, pero un aumento en escalas largas.

La interpretación fisiopatológica de los cambios en la entropía resulta compleja y menos directa que la de métricas como la potencia espectral o la conectividad. No obstante, su utilidad más demostrada reside en su aplicación como característica en algoritmos clasificadores, donde muestra buena capacidad para discriminar entre pacientes con ADD, MCI y controles sanos.

Una segunda revisión sistemática reciente se ha centrado específicamente en la aplicación de la entropía en algoritmos clasificadores ([Simmatis et al., 2024](#)). Su análisis revela cómo la precisión de estos modelos ha aumentado progresivamente en las últimas décadas, impulsada por la incorporación de metodologías cada vez más refinadas.

5.4.4. Clasificación con medidas de estado de reposo

El análisis detallado de las diferencias entre grupos en las diversas métricas electrofisiológicas resulta fundamental para desentrañar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al Alzheimer. Sin embargo, este enfoque analítico tiene un complemento natural en la generación de modelos de clasificación. Mientras que el primero nos permite comprender el "cómo" y el "por qué" de las alteraciones cerebrales, estos modelos abordan una necesidad clínica más práctica: la capacidad de identificar

y diferenciar a nivel individual las distintas etapas del continuo de la enfermedad, así como predecir la trayectoria futura de cada paciente. Los resultados son prometedores, sugiriendo que la actividad electrofisiológica en reposo podría convertirse en un biomarcador útil en la práctica clínica.

La comparación más básica en los estudios de clasificación es, lógicamente, entre los extremos del continuo del Alzheimer: pacientes ADD y Nold, donde las diferencias neurofisiológicas son más pronunciadas. Los modelos son capaces de lograr una precisión diagnóstica muy elevada. Análisis basados exclusivamente en potencia espectral alcanzan valores de eficacia diagnóstica entre el ~71% y el ~85% ([Besga et al., 2010](#); [Fernández et al., 2013](#); [C. Huang et al., 2000](#); [Lizio et al., 2016](#); [Meghdadi et al., 2021](#); [Miltiadous, Tzimourta, Afrantou, et al., 2023](#)), que se incrementan hasta entre el ~87% y el ~95% cuando se complementan con información estructural ([Besga et al., 2010](#); [Fernández et al., 2003](#)). Las métricas de conectividad funcional, aisladas o en combinación con potencia, elevan el rendimiento clasificatorio hasta valores entre el ~82% y el ~90% ([Alonso et al., 2011](#); [Babiloni, Triggiani, et al., 2016](#); [Blinowska et al., 2017](#); [Si et al., 2023](#); [Miltiadous, Gionanidis, et al., 2023](#)). Aún más destacables son los resultados obtenidos cuando se añaden aproximaciones no lineales, que por sí mismas o combinadas con otros parámetros logran tasas de acierto extraordinariamente altas, desde el ~80% hasta el 100% ([Ding et al., 2022](#); [Miltiadous, Tzimourta, Aspiotis, et al., 2023](#); [Parihar & Swami, 2023](#); [Puri et al., 2023](#); [Vicchiotti et al., 2023](#); [X. Zheng et al., 2023](#); [Khare & Acharya, 2023](#); [Alessandrini et al., 2022](#)). Como hallazgo complementario relevante, la frecuencia de eventos paroxísticos de ondas lentas permite clasificar por sí sola con una AUC del ~86% ([Milikovsky et al., 2019](#)). Otros estudios han explorado la diferenciación entre ADD y SCD, logrando una precisión del ~90% combinando conectividad funcional y SPECT ([Höller et al., 2017](#)).

La diferenciación entre personas con MCI y Nold supone un reto más complejo, pues las alteraciones cerebrales son más sutiles. Modelos basados exclusivamente en potencia muestran un rendimiento modesto, con AUC de entre el ~60% y el ~82% ([Besga et al., 2010](#); [Fernández et al., 2013](#); [Meghdadi et al., 2021](#)), pero que pueden aumentar hasta entre el ~79% y el ~88% al unirlos a valores de pruebas cognitivas y/o medidas estructurales ([Besga et al., 2010](#); [Katayama et al., 2023](#)). Valores de conectividad funcional, por sí mismos o en combinación con potencia, alcanzan precisiones mayores, de entre el ~70% y el ~87% ([Dauwels et al., 2010](#); [Gómez, Gómez, et al., 2018](#); [Michels et al., 2017](#); [Tóth et al., 2014](#)). Al añadir medidas de entropía y complejidad a la combinación de características para los modelos, se obtienen precisiones aún más altas, desde el ~64% hasta el ~99% ([Ding et al., 2022](#); [Movahed & Rezaeian, 2022](#); [Puri et al., 2023](#); [Su et al., 2021](#)). Adicionalmente, se ha explorado la diferenciación entre MCI y SCD, logrando una precisión del ~82% mediante la combinación de conectividad y SPECT ([Höller et al., 2017](#)).

Tras analizar las comparaciones binarias fundamentales con controles sanos, surge naturalmente la cuestión de si es posible diferenciar electrofisiológicamente entre ADD y MCI, o incluso clasificar simultáneamente los tres grupos. Distintos estudios han utilizado medidas de potencia ([Besga et al., 2010](#); [Fernández et al., 2013](#); [C. Huang et al., 2000](#)), conectividad ([Höller et al., 2017](#)), entropía ([Puri et al., 2023](#)) o combinaciones entre estas ([Ding et al., 2022](#)) para obtener precisiones de entre el ~70% y el ~95%, mostrando que las medidas electrofisiológicas son capaces de diferenciar entre estos dos grupos de manera consistente. Es notable de nuevo el caso de la

frecuencia de eventos paroxísticos de ondas lentas, que consigue clasificar por sí misma con una AUC de ~84% (Milikovsky et al., 2019). Se ha conseguido también obtener una precisión de entre el ~95% y el ~99% en la clasificación simultánea de los tres grupos (ADD, MCI y Nold) utilizando medidas dinámicas o de entropía (Huggins et al., 2021; Puri et al., 2023; Xia et al., 2023). También se ha conseguido entre subgrupos de MCI positivos en tau y $\beta 42$ en CSF y MCI negativos utilizando medidas de potencia, y alcanzando una precisión cercana al 75% (Cecchetti et al., 2021).

Además de las clasificaciones entre grupos diagnósticos ya establecidos (ADD, MCI), que podrían ayudarnos a afinar los diagnósticos más allá de basarnos únicamente en criterios neuropsicológicos, existe un desafío clínico donde las medidas electrofisiológicas podrían aportar un valor único: la predicción de qué individuos con MCI convertirán a demencia y cuáles permanecerán estables durante años. Esta capacidad predictiva representa una necesidad no cubierta por las herramientas diagnósticas actuales y podría fundamentar decisiones terapéuticas e intervenciones tempranas. Distintos estudios longitudinales han explorado este potencial mediante medidas de estado de reposo, con resultados prometedores. Medidas de potencia basal (C. Huang et al., 2000; Jelic et al., 2000; López et al., 2016), conectividad funcional basal (Pusil, López, et al., 2019), aproximaciones no lineales (Buscema et al., 2010) o combinaciones entre ellas (Engedal et al., 2020; Gaubert et al., 2025; Poil et al., 2013), acompañadas en algunos casos de pruebas cognitivas y medidas estructurales basales, permiten predecir la conversión de MCI a demencia con una precisión de entre el ~64% hasta el ~97%. Adicionalmente, algunos estudios han incorporado también datos de conectividad de seguimiento, logrando clasificar retrospectivamente al grupo de convertidores con precisiones aún mayores, de entre el ~96% y el 100% (Pusil, Dimitriadis, et al., 2019; Pusil, López, et al., 2019).

Por último, el horizonte más prometedor y desafiante es la identificación de individuos en fases preclínicas del continuo de Alzheimer, cuando aún no presentan síntomas cognitivos objetivamente detectables, pero pueden estar desarrollando ya patología cerebral. En esta línea, medidas dinámicas de la señal consiguen discriminar entre Nold, SCD y MCI con un AUC del ~75% (Sibilano et al., 2023). Los estudios longitudinales en población SCD muestran resultados aún más prometedores. Las medidas de potencia basal permiten predecir con una precisión del ~93% qué individuos con SCD convertirán a MCI (Prichep et al., 2006), o directamente a demencia, con una precisión del ~65% al ~76% (Engedal et al., 2020; Prichep et al., 2006). Clasificando simultáneamente entre las tres trayectorias mediante medidas de potencia, se ha logrado una precisión cercana al 90% (Prichep et al., 2006). Medidas de potencia también permiten identificar positividad PET A β con una precisión de entre el ~76% y el ~79% y la atrofia temporal medial con una precisión del ~87% (Nakamura, Cuesta, et al., 2018).

5.5. Electrofisiología durante paradigmas de tarea

El análisis de la actividad cerebral durante tareas cognitivas representa un salto en complejidad respecto al estado de reposo. Mientras que el reposo ofrece una única condición homogénea, los paradigmas de tarea abren múltiples dimensiones de análisis: la diversidad de procesos cognitivos, la posibilidad de comparar diferentes condiciones experimentales y, crucialmente, la capacidad de vincular la actividad neural con eventos específicos en tiempo real.

Esta riqueza metodológica ofrece ventajas sustanciales para el estudio del Alzheimer. Los distintos paradigmas cognitivos permiten explorar específicamente el funcionamiento cerebral ante diversas demandas cognitivas, escalando la dificultad para detectar alteraciones sutiles que podrían pasar desapercibidas en condiciones basales. Además, la dimensión temporal resulta especialmente valiosa: permite analizar la actividad neural momento a momento aprovechando la resolución de milisegundos que caracteriza a la electrofisiología. Esto enriquece las métricas al vincularlas con eventos cognitivos concretos, multiplicando su potencial informativo.

Sin embargo, esta complejidad también presenta desafíos metodológicos importantes. La gran diversidad de paradigmas de tarea, sumada a las múltiples fases temporales dentro de cada uno, hace que la replicabilidad sea más difícil de conseguir que en reposo y que los análisis sean considerablemente más complejos.

En esta sección abordaré los resultados durante tarea siguiendo una síntesis por métrica, similar a la sección anterior sobre reposo. Este enfoque implica agrupar resultados de métricas similares, aunque procedan de paradigmas distintos, perdiendo inevitablemente parte de la especificidad asociada a cada tarea. No obstante, intentaré profundizar en los detalles de paradigmas específicos cuando sea necesario para interpretar incongruencias en la literatura.

5.5.1. Potenciales y campos evocados

Los potenciales evocados constituyen una metodología clásica y bien establecida para estudiar la actividad cerebral durante tareas cognitivas en el contexto del Alzheimer. Estos potenciales están ampliamente estudiados desde la neurociencia cognitiva básica, y las diferencias en su latencia y amplitud se asocian a funciones cognitivas específicas o cambios entre condiciones experimentales.

Su naturaleza secuencial permite examinar distintas etapas del procesamiento cognitivo de forma ordenada en el tiempo: desde la codificación sensorial inicial, pasando por procesos de atención y categorización, hasta etapas más elaboradas como la toma de decisiones o la preparación de respuestas. Esta organización temporal permite identificar exactamente en qué momento del procesamiento cognitivo surgen alteraciones características del Alzheimer.

Estos estudios clásicos presentan una importante ventaja interpretativa respecto a las medidas de potencia, conectividad y entropía que analizaremos posteriormente. Décadas de investigación han establecido correlatos funcionales relativamente específicos para cada componente evocado, lo que facilita considerablemente su interpretación. En contraste, las interpretaciones funcionales de muchas medidas de tiempo-frecuencia y conectividad aún están en desarrollo en la literatura científica.

5.5.1.1. Procesamiento auditivo temprano

Componente P50: La P50 refleja la reactividad cortical temprana ante sonidos y funciona como filtro sensorial para distinguir estímulos repetitivos o irrelevantes. Su amplitud aumenta naturalmente con el envejecimiento normal (Golob et al., 2007), pero esta tendencia se acentúa notablemente tanto en ADD (Cancelli et al., 2006) como en MCI (Golob et al., 2007; Irimajiri et al., 2005). Un metaanálisis confirma amplitudes mayores y latencias P50 prolongadas en ADD (Tarawneh et al., 2021). Más allá de los cambios en amplitud y latencia, los mecanismos de filtrado sensorial asociados a la P50

aparecen reducidos o completamente ausentes en ADD ([Cancelli et al., 2006](#)). Resulta especialmente interesante que los tratamientos colinérgicos pueden revertir parcialmente estas alteraciones, reduciendo la amplitud y acortando la latencia de la P50 en pacientes con ADD o MCI ([Cancelli et al., 2006](#); [Irimajiri et al., 2005](#)), sugiriendo una estrecha relación entre este componente y el sistema colinérgico. Desde una perspectiva pronóstica, los pacientes MCI que posteriormente progresan a demencia ya muestran desde el inicio una amplitud P50 mayor que aquellos que permanecen cognitivamente estables ([Golob et al., 2007](#)).

Componente N100: La N100 auditiva está vinculada al procesamiento sensorial primario y la asignación inicial de recursos atencionales. El envejecimiento típicamente prolonga su latencia ([Golob et al., 2007](#)), pero esta alteración se intensifica marcadamente en ADD, donde las latencias se vuelven aún más tardías ([Muscoso et al., 2006](#)), lo que se ha confirmado en metaanálisis ([Tarawneh et al., 2021](#)). En contraste con estos cambios de latencia, los pacientes con MCI muestran principalmente alteraciones en amplitud, presentando una N100 aumentada ([Irimajiri et al., 2005](#)). Esta amplitud elevada resulta ser también un marcador predictivo: aquellos pacientes MCI que eventualmente convertirán a demencia exhiben desde el inicio una amplitud basal mayor que los que permanecen estables ([Golob et al., 2007](#)).

Componente P200: La P200 está asociada con la asignación temprana de atención a estímulos auditivos y el procesamiento cognitivo inicial. Los pacientes con ADD muestran consistentemente una latencia más tardía ([Muscoso et al., 2006](#)), confirmada en metaanálisis ([Tarawneh et al., 2021](#)). La naturaleza progresiva de estos cambios se evidencia claramente en estudios que incorporan biomarcadores: los individuos MCI positivos tanto en PET amiloide como en neurodegeneración presentan las latencias más prolongadas, seguidos por los cognitivamente sanos pero positivos en PET amiloide, quienes a su vez muestran latencias más tardías que las personas sanas con biomarcadores negativos ([J. Choi et al., 2023](#)). En cuanto a la amplitud, los pacientes con MCI presentan paradójicamente una P200 reducida, característica que se asocia directamente con peor rendimiento cognitivo general ([Lister et al., 2016](#)).

Componente N2: Los componentes N2 auditivos se clasifican tradicionalmente en dos subtipos funcionalmente distintos: el N2a (conocido como MMN, del inglés “*Mismatch Negativity*”), que surge durante tareas pasivas como detector automático de cambios, independiente de la atención; y el N2b (generalmente referido como N200), que aparece durante tareas activas cuando los participantes atienden conscientemente a estímulos desviados.

Componente MMN: A lo largo del continuo del Alzheimer, la MMN muestra un deterioro progresivo tanto en amplitud como en latencia. La amplitud disminuye siguiendo el patrón Nold > MCI > ADD ([S. Jiang et al., 2017](#); [Lindín et al., 2013](#); [Papadaniil et al., 2016](#)), mientras que la latencia se retrasa progresivamente: Nold < MCI < ADD ([Ji et al., 2015](#); [Papadaniil et al., 2016](#)). Sin embargo, existe cierta inconsistencia en los hallazgos de latencia, ya que algunos estudios reportan tendencias hacia latencias más tempranas en MCI ([Gao et al., 2018](#); [S. Jiang et al., 2017](#); [Lindín et al., 2013](#)). Los estudios longitudinales proporcionan evidencia adicional de este deterioro progresivo: la amplitud de la MMN en pacientes con MCI disminuye progresivamente con el tiempo ([Lindín et al., 2013](#)), sugiriendo una degradación gradual pero constante de los mecanismos automáticos de detección de cambios.

Componente N200: El envejecimiento normal ya provoca un retraso característico en la latencia de la N200 (Muscoso et al., 2006; Papaliagkas et al., 2008), pero esta alteración se amplifica considerablemente en pacientes con ADD (Bennys et al., 2007; Chang et al., 2014; Muscoso et al., 2006) y MCI (Bennys et al., 2007, 2011). Un metaanálisis confirma específicamente la latencia N200 prolongada en ADD (Tarawneh et al., 2021). Paralelamente, la amplitud de este componente aparece típicamente disminuida en MCI, y esta reducción correlaciona directamente con un peor rendimiento cognitivo (Bennys et al., 2007, 2011). Estas alteraciones demuestran un notable valor predictivo: los pacientes MCI que posteriormente progresan a demencia ya exhiben desde el inicio latencias basales más tardías (Papaliagkas et al., 2008) y amplitudes basales menores (Bennys et al., 2011). Los estudios longitudinales confirman y amplían estos hallazgos, demostrando que con el tiempo la latencia N200 se prolonga aún más y su amplitud disminuye de forma más marcada en MCI conversores comparados con MCI estables (Bennys et al., 2011). Un hallazgo aparentemente contradictorio revela que algunos pacientes MCI muestran inicialmente una amplitud N200 incrementada, aunque esta también disminuye posteriormente con el tiempo (Papaliagkas et al., 2008). Portadores de *APOE4*, tanto ADD como MCI, muestran una latencia N200 más prolongada que no portadores (Cintra et al., 2018).

5.5.1.2. *Procesamiento visual*

Componente C1: La C1 representa el primer componente cortical visual (60-90 ms), reflejando el procesamiento de características básicas del estímulo en la corteza visual primaria. Este componente resulta particularmente desafiante de estudiar por dos razones fundamentales: su polaridad varía según la posición del estímulo en el campo visual, y sus características dependen significativamente de la morfología individual del área visual primaria. Debido a estas complejidades metodológicas, la mayoría de los estudios no lo analizan en profundidad, y ninguno de los incluidos en esta revisión ha reportado diferencias significativas en este componente.

Componente P100: La P100 está relacionada con el procesamiento visual temprano, la extracción de características del estímulo y la selección visuoespacial, siendo sensible tanto a la atención espacial como a las propiedades físicas del estímulo. Sin embargo, la literatura muestra resultados heterogéneos en el continuo del Alzheimer. Respecto a la latencia, algunos estudios reportan un enlentecimiento en ADD (Fide et al., 2019), mientras que otros encuentran paradójicamente una latencia más temprana (Cheng & Pai, 2010). Esta inconsistencia se extiende también a la amplitud, donde coexisten estudios que documentan una reducción en ADD (Stothart et al., 2015) con otros que observan un incremento (Fide et al., 2019). Independientemente de la dirección de estos cambios, tanto ADD como MCI muestran efectos de familiaridad anómalos en la amplitud de la P100 (Saavedra et al., 2012).

Su contraparte magnética, la componente M1 (equivalente a la P100 en MEG), proporciona perspectivas adicionales sobre el envejecimiento visual. Su latencia se prolonga con el envejecimiento normal. Resulta intrigante que una mayor amplitud M1 se relaciona con peor precisión en la tarea, mientras que una latencia M1 menos tardía en mayores se asocia con menor volumen de materia blanca (Aine et al., 2006).

Componente N1: La N1 constituye el componente negativo que sucede a la P100, apareciendo entre 150-210 ms dependiendo del tipo de estímulo. Este componente desempeña un papel fundamental en los procesos de discriminación y categorización

temprana de objetos visuales. Las investigaciones demuestran consistentemente que la amplitud de la N1 se encuentra reducida tanto en pacientes con ADD (Stothart et al., 2015) como en aquellos con MCI (Pietto et al., 2016; Stothart et al., 2015).

La contraparte magnética M2 (equivalente a N1 en MEG) muestra un patrón aparentemente contradictorio durante el envejecimiento: su amplitud aumenta con la edad, pero paradójicamente, una menor amplitud M2 se relaciona con peor rendimiento cognitivo (Aine et al., 2006).

Componente N170: La N170 representa una variante especializada del componente negativo, particularmente vinculada al procesamiento de rostros y estímulos con los que el observador tiene experiencia perceptual previa. Localizado principalmente en regiones temporales, funciona como un marcador específico de procesamiento visual especializado. El envejecimiento normal ya produce alteraciones características: reducción en la amplitud y retraso en la latencia (Yamasaki et al., 2012). Sin embargo, a lo largo del continuo del Alzheimer, tanto pacientes con ADD como con MCI exhiben alteraciones más pronunciadas, incluyendo una reducción aún mayor de la amplitud (Cheng & Pai, 2010; Fide et al., 2019; Saavedra et al., 2012) y un retraso más significativo en la latencia (Yamasaki et al., 2012; Schefter et al., 2013; Yamasaki et al., 2016). Estas alteraciones tienen relevancia clínica directa, ya que una latencia N170 más tardía se asocia con peores puntuaciones en pruebas cognitivas (Yamasaki et al., 2012). Los pacientes con MCI muestran además otra anomalía distintiva: no presentan la típica modulación por familiaridad en la amplitud N170, o la manifiestan de forma atípica (Schefter et al., 2013), sugiriendo alteraciones fundamentales en los mecanismos de reconocimiento visual especializado.

Componente VPP: La VPP (del inglés “*Vertex Positive Potential*”) representa la contraparte positiva de la N170, compartiendo función y ventana temporal similares, pero manifestándose en regiones más centrales. Un hallazgo particularmente interesante es que los pacientes con ADD presentan una amplitud VPP aumentada específicamente ante expresiones faciales de miedo o neutras (Fide et al., 2019), lo que podría sugerir alteraciones en el procesamiento de información emocional.

Componente vMMN: La vMMN (del inglés “*visual Mismatch Negativity*”) constituye el equivalente visual del MMN auditivo. Emerge después de la N1 y refleja mecanismos de detección automática de cambios en el entorno visual. Ya durante el envejecimiento normal, la amplitud de la vMMN disminuye (Lorenzo-López et al., 2004; Tales & Butler, 2006). Esta tendencia se intensifica en pacientes con MCI, que muestran una reducción más marcada en la amplitud (Stothart et al., 2015). Además, se observa un patrón alterado en la respuesta ante estímulos desviados tanto en ADD (Tales & Butler, 2006) como en MCI (Stothart et al., 2015), sugiriendo que los mecanismos automáticos de detección de cambios visuales se ven comprometidos.

Componente P200: La P200 visual está relacionada con la asignación temprana de atención a estímulos visuales, el procesamiento perceptual visual de orden superior y la categorización temprana. El envejecimiento normal ya provoca un enlentecimiento en su latencia (Yamasaki et al., 2012), pero en el continuo del Alzheimer este patrón se intensifica dramáticamente. La latencia P200 se prolonga progresivamente siguiendo el patrón Nold < MCI < ADD (López Zunini et al., 2016; Missonnier et al., 2007; Yamasaki et al., 2012), mientras que la amplitud disminuye gradualmente en la misma progresión: Nold > MCI > ADD (Pietto et al., 2016; Waninger et al., 2018; Yamasaki et al., 2012).

Estas alteraciones demuestran un notable valor predictivo: los MCI progresivos ya exhiben desde el inicio una latencia P200 basal más tardía que aquellos que permanecen estables (Missonnier et al., 2007). La relevancia clínica se confirma mediante correlaciones directas con la cognición, ya que tanto una latencia más tardía como una menor amplitud se asocian con peor rendimiento cognitivo (Yamasaki et al., 2012). Paralelamente a lo observado con la N170, los pacientes con MCI tampoco presentan la modulación normal por familiaridad en la amplitud P200, o la manifiestan de forma atípica (Schefter et al., 2013; Waninger et al., 2018).

Componente N2: La N2 visual constituye un componente negativo que aparece entre 200-300ms, funcionalmente equivalente al N200 auditivo y asociado con el procesamiento atencional visual y el control cognitivo. El envejecimiento normal ya produce un retraso en su latencia (Elverman et al., 2021; Lorenzo-López et al., 2004; Ramos-Goicoa et al., 2016), pero el continuo del Alzheimer amplifica las alteraciones considerablemente. Los pacientes muestran alteraciones consistentes en ambos parámetros: amplitud reducida tanto en ADD (Kubová et al., 2010; P. Wang et al., 2013) como en MCI (Cid-Fernández et al., 2014; Katayama et al., 2023; P. Wang et al., 2013), acompañada de latencia más tardía en ambos grupos (Cespón, Galdo-Álvarez, Pereiro, et al., 2015; Katayama et al., 2023; López Zunini et al., 2016; Missonnier et al., 2007; P. Wang et al., 2013). El valor predictivo de estas alteraciones es notable: los MCI que posteriormente progresan a demencia ya muestran una latencia N2 basal más tardía que aquellos que permanecen estables (Missonnier et al., 2007). Esta latencia prolongada se relaciona directamente con deterioro cognitivo (Cespón, Galdo-Álvarez, Pereiro, et al., 2015). Incluso en etapas preclínicas, los sujetos Nold portadores del alelo APOE4 presentan una amplitud N2 ampliada y una latencia más tardía comparados con no portadores (Elverman et al., 2021).

Componente N2pc: La N2pc (N2 posterior contralateral) representa una subcomponente específica de la N2 visual que se manifiesta como una mayor negatividad en electrodos posteriores contralaterales al hemisferio visual donde se presenta el estímulo objetivo atendido. Este componente refleja específicamente el despliegue de atención visoespacial hacia estímulos de interés. Los pacientes con MCI presentan una amplitud N2pc reducida, alteración que se asocia consistentemente con peor rendimiento cognitivo (Cespón et al., 2013; Cespón, Galdo-Álvarez, & Díaz, 2015; Cespón, Galdo-Álvarez, Pereiro, et al., 2015).

Componente N2cc: La N2cc (N2 central contralateral) constituye otra subcomponente específica que se manifiesta como una mayor negatividad en electrodos centrales del hemisferio contralateral al movimiento, estando asociada con los procesos de selección y preparación motora. Los pacientes con MCI presentan una latencia N2cc más tardía, característica que también se relaciona con peor rendimiento durante la tarea (Cespón, Galdo-Álvarez, & Díaz, 2015).

Componente N250: La N250, que ocurre en un periodo temporal similar a la N2, pero en regiones cerebrales distintas, está vinculada con los procesos de familiaridad y reconocimiento. Tanto los pacientes con ADD como con MCI fallan en presentar la modulación normal de la amplitud N250 por familiaridad (Cheng & Pai, 2010; Saavedra et al., 2012). Adicionalmente, los pacientes con MCI muestran una amplitud N250 reducida específicamente ante estímulos faciales (Deiber et al., 2011).

FVEP: Además de la estimulación visual estructurada presentada en los componentes anteriores, existe otra aproximación basada en destellos breves de luz, que generan los denominados FVEP (del inglés "*Flash Visual Evoked Potentials*"). Esta técnica produce sus propios componentes característicos: N75, P100, N135 y P200, que siguen una secuencia temporal similar a los potenciales evocados "típicos", pero con propiedades específicas. Arruda et al. (2020) han explorado este tipo de potenciales como posible biomarcador en una revisión específica. Sin embargo, no profundizaré más en estas técnicas para no alargar más la extensión.

5.5.1.3. *Procesamiento tardío*

Componente P300: La P300 es uno de los componentes más estudiados en el contexto del Alzheimer y el deterioro cognitivo. Aparece típicamente entre 250-500ms después del estímulo y refleja la asignación de recursos atencionales y el procesamiento activo en memoria de trabajo. Aunque la P300 cumple funciones similares tanto en la modalidad auditiva como visual, sus características específicas y distribución topográfica pueden variar. No obstante, dado que los patrones identificados en esta revisión son notablemente consistentes en ambas modalidades sensoriales, he optado por presentarlos de manera conjunta.

Ya durante el envejecimiento normal, la P300 muestra alteraciones características: su amplitud se reduce (Ashford et al., 2011; Golob et al., 2007; Papaliagkas et al., 2008) mientras que su latencia se prolonga (Ashford et al., 2011; L. Chen et al., 2015; Golob et al., 2007; Muscoso et al., 2006; Papaliagkas et al., 2008; Ramos-Goicoa et al., 2016). En el continuo del Alzheimer, estas alteraciones se intensifican siguiendo un patrón progresivo claramente definido: la amplitud disminuye gradualmente (Nold > MCI > ADD) mientras que la latencia se prolonga progresivamente (Nold < MCI < ADD) (Asaumi et al., 2014; Ashford et al., 2011; Başar et al., 2010; Bennys et al., 2007, 2011; Chang et al., 2014; L. Chen et al., 2015; Deiber et al., 2015; Golob et al., 2007; L. Gu et al., 2018; Gungor et al., 2005; Kubová et al., 2010; Lai, Lin, Liou, & Liu, 2010; López Zunini et al., 2016; Papadaniil et al., 2016; Papaliagkas et al., 2008; Parra et al., 2012; P. Wang et al., 2013). Este patrón se ha confirmado mediante metaanálisis para tareas auditivas (Tarawneh et al., 2021).

Estas alteraciones demuestran un notable valor predictivo: los MCI progresivos ya exhiben desde el inicio una latencia más tardía y una amplitud más reducida comparados con aquellos que permanecen estables (Bennys et al., 2011; Golob et al., 2007). Los estudios longitudinales confirman y amplían estos hallazgos: en ADD y MCI la latencia se prolonga progresivamente y la amplitud disminuye con el paso del tiempo, siendo estos cambios más pronunciados en MCI progresivos que en MCI estables (Bennys et al., 2011; Lai, Lin, Liou, & Liu, 2010; Papaliagkas et al., 2008). Portadores de APOE4, tanto ADD como MCI, muestran una latencia P300 más prolongada que no portadores (Cintra et al., 2018) y Nold portadores de APOE4 muestran una latencia más tardía (Irimajiri et al., 2010) y una amplitud reducida con respecto a no portadores (Espeseth et al., 2012; Irimajiri et al., 2010; Lai, Lin, Liou, Hsu, et al., 2010). La relevancia de estas alteraciones se extiende a biomarcadores moleculares. Pacientes con MCI positivos en tau y amiloide en CSF muestran una amplitud reducida respecto a MCI negativos (Jovicich et al., 2019). Incluso adultos cognitivamente sanos con positividad en PET-amiloide presentan amplitud reducida (Devos et al., 2022), sugiriendo que las alteraciones P300 preceden a los síntomas.

Las correlaciones clínicas y neurobiológicas de estas alteraciones son extensas e importantes. En el ámbito cognitivo, una latencia más tardía y una menor amplitud se asocian consistentemente con peor rendimiento en pruebas neuropsicológicas (Asaumi et al., 2014; Bennys et al., 2011; L. Chen et al., 2015; Muscoso et al., 2006). Paralelamente a lo observado con el componente P50, los tratamientos colinérgicos en pacientes con ADD reducen la alteración de la latencia P300, efecto que se asocia con mejor rendimiento cognitivo (Chang et al., 2014), lo que refuerza la noción de que el sistema colinérgico se relaciona con algunas de estas componentes electrofisiológicas. Los estudios de neuroimagen revelan correlatos estructurales y funcionales relevantes. A nivel estructural, una mayor atrofia cortical se asocia con latencia más tardía y amplitud reducida de la P300 (Asaumi et al., 2014). Funcionalmente, el deterioro del flujo sanguíneo cerebral en el precúneo, medido mediante SPECT, se relaciona específicamente con latencia P300 más tardía (Gungor et al., 2005).

Durante diferentes paradigmas experimentales emergen efectos específicos adicionales. Los pacientes con MCI muestran un efecto de interferencia anómalo sobre la amplitud P300 (Ramos-Goicoa et al., 2016). Otro hallazgo particularmente relevante involucra el efecto "match": normalmente, el componente P300 muestra mayor amplitud ante estímulos coincidentes que ante los no coincidentes (S. Chen et al., 2024; J. Li et al., 2017). Sin embargo, tanto pacientes con ADD como con MCI exhiben este efecto diferencial de manera reducida (S. Chen et al., 2024; J. Li et al., 2017). Esta reducción no se debe a una menor respuesta ante estímulos "match", sino paradójicamente a un aumento anómalo de la amplitud ante los estímulos "no match" (J. Li et al., 2017), sugiriendo dificultades para discriminar eficientemente entre ambos tipos de estímulos. En etapas aún más tempranas, las personas con SCD muestran un patrón distintivo: exhiben un mayor efecto P300 para estímulos "match" que los Nold sin quejas subjetivas (Z. Zheng et al., 2023). Estos mismos individuos con SCD muestran también una potencia relativa theta mayor en estado de reposo, y esta mayor potencia theta se asocia específicamente con el efecto P300 para estímulos "no match" (Z. Zheng et al., 2023), estableciendo un vínculo adicional entre la actividad oscilatoria basal y las respuestas evocadas durante tareas cognitivas.

La contraparte magnética M3 (equivalente del P300 en MEG) muestra patrones de alteración similares. Con el envejecimiento normal, la latencia de este componente se prolonga. Al igual que con la P300, existe una relación directa entre las características del componente y el rendimiento cognitivo: una menor amplitud M3 se relaciona con peor precisión en la tarea. De manera intrigante, en personas mayores se observa una relación aparentemente paradójica: una latencia M3 menos tardía se asocia con menor volumen de materia blanca (Aine et al., 2006).

Componente MFN: La MFN (del inglés "*Medial Frontal Negativity*") aparece como una onda negativa en las regiones frontales centrales del cuero cabelludo y está vinculada con la monitorización de discrepancias durante tareas que requieren resolver conflictos o detectar errores. A pesar de estar menos estudiado en el contexto del Alzheimer que otros componentes, se han encontrado alteraciones ya en etapas tempranas: las personas con SCD muestran efectos anómalos en la amplitud de la MFN según la condición del estímulo (Cespón et al., 2018).

Componente CDA: La CDA (del inglés "*Contralateral Delay Activity*") aparece entre 300-900ms post-estímulo como una negatividad sostenida en regiones posteriores

contralaterales al campo visual atendido. Este componente refleja el mantenimiento activo de representaciones visuales en la memoria de trabajo, con una amplitud que aumenta proporcionalmente con el número de ítems mantenidos. En el contexto del Alzheimer, se observa un patrón interesante: la amplitud CDA se encuentra reducida en pacientes con ADD, pero aumentada en aquellos con MCI ([Bagattini et al., 2017](#)).

Componente LPP: La LPP (del inglés "*Late Positive Potential*") es un componente positivo tardío que emerge típicamente después de los 400 ms post-estímulo. Está asociado con procesos de evaluación más elaborados, la recuperación de memoria y la toma de decisiones, siendo particularmente relevante en tareas de reconocimiento. Las investigaciones demuestran que los pacientes con MCI presentan una amplitud LPP significativamente reducida, alteración que se correlaciona directamente con peor rendimiento cognitivo ([Pietto et al., 2016](#); [Waninger et al., 2018](#)). Siguiendo un patrón similar al observado con otros componentes, los pacientes con MCI también muestran ausencia de la modulación normal de la amplitud LPP por familiaridad. Esta falta de modulación contextual también se asocia con peor rendimiento cognitivo ([Broster et al., 2018](#); [Waninger et al., 2018](#)).

Componente PNwm: La PNwm (del inglés "*Positive-Negative working memory component*") es un componente diferencial que se obtiene al restar la actividad EEG entre condiciones de alta y baja carga de memoria de trabajo. Aparece entre 300-700 ms después del estímulo como un complejo bifásico característico: primero una positividad (300-500 ms) seguida de una negatividad (500-700 ms) en regiones frontocentrales. Este componente refleja específicamente los procesos neurales de retención y manipulación activa de información en la memoria operativa. En el contexto del Alzheimer, los pacientes con MCI muestran una amplitud PNwm significativamente reducida ([Deiber et al., 2015](#)).

Componente P450: La P450 aparece aproximadamente a los 450 ms post-estímulo como una deflexión positiva en regiones centro-parietales del cuero cabelludo. Está asociado con procesos de evaluación semántica y categorización, particularmente durante tareas que requieren juicios de congruencia contextual y procesamiento de significado. En el contexto del Alzheimer, tanto los pacientes con ADD como con MCI muestran una amplitud P450 reducida ([Fraga et al., 2018](#)).

Componente SW: La SW (del inglés "*Slow Wave*") es un componente tardío que aparece después de la P300, típicamente entre 500-900 ms post-estímulo. Generalmente más prominente en regiones frontales y centrales, refleja la etapa final del procesamiento cognitivo del estímulo y está vinculado con la consolidación e integración de la información en memoria. En el envejecimiento normal, la latencia de la SW se prolonga, patrón que se acentúa en MCI ([Papaliagkas et al., 2008](#)).

5.5.1.4. Respuesta

Componente LRP-r: La LRP-r (del inglés "*Lateralized Readiness Potential - response-locked*") refleja la preparación motora específica para ejecutar un movimiento con una mano determinada. Representa la activación diferencial en la corteza motora justo antes y durante la ejecución del movimiento. El envejecimiento normal produce un aumento en la amplitud de este potencial ([Ramos-Goicoa et al., 2016](#)). Sin embargo, los pacientes con MCI muestran el patrón opuesto: presentan una amplitud LRP-r reducida,

alteración que se relaciona directamente con peor rendimiento cognitivo (Cespón et al., 2013; Cespón, Galdo-Álvarez, Pereiro, et al., 2015; Ramos-Goicoa et al., 2016).

Componente PP: La PP (del inglés "Pre-response Positivity") aparece como una deflexión positiva en regiones centrales y parietales del cuero cabelludo inmediatamente antes de ejecutar un movimiento. Este potencial refleja la activación final de los programas motores específicos para la respuesta seleccionada, representando una etapa más tardía y concreta del procesamiento motor que la LRP-r descrita anteriormente. En el contexto del Alzheimer, los pacientes con MCI presentan una amplitud PP significativamente reducida, alteración que también se relaciona con peor rendimiento cognitivo (Cespón, Galdo-Álvarez, Pereiro, et al., 2015).

5.5.1.5. Interlatencias entre picos

Las diferencias temporales entre los picos de distintos componentes (interlatencias) representan otro parámetro relevante que se ve afectado en el Alzheimer. En el contexto específico del Alzheimer, los pacientes con ADD muestran una prolongación significativa de las interlatencias entre N100 y N200 y entre N100 y P300 (Muscoso et al., 2006). Esto podría sugerir un enlentecimiento en la cadena de procesamiento neural que conecta el procesamiento sensorial temprano con etapas cognitivas.

5.5.1.6. Conclusiones generales sobre potenciales y campos evocados

Al analizar los diversos componentes de potenciales evocados a lo largo del continuo del Alzheimer, emergen varios patrones consistentes que merecen destacarse. El hallazgo más robusto es un retraso progresivo en la latencia de numerosos componentes siguiendo el patrón Nold < MCI < ADD. Esto sugiere una ralentización generalizada en el procesamiento neural que avanza con la enfermedad, aunque cabe señalar que algunas componentes presentan resultados heterogéneos y posibles latencias más tempranas en ciertos contextos.

Respecto a la amplitud, la mayoría de componentes muestran una reducción que sigue un patrón similar (Nold > MCI > ADD). Sin embargo, algunos presentan incrementos paradójicos, particularmente en fases tempranas. Esto podría reflejar mecanismos compensatorios o una hiperactivación temprana que precede a la hipoactividad característica de fases más avanzadas. patrón relevante es la alteración en la modulación contextual de varios componentes. Los pacientes frecuentemente muestran modulaciones atípicas o ausentes ante factores como la familiaridad.

Finalmente, resulta notable la consistente correlación entre estas alteraciones electrofisiológicas y múltiples marcadores clínicos: rendimiento cognitivo, alteraciones estructurales cerebrales y progresión clínica futura.

5.5.2. Potencia y otras medidas de la amplitud de la actividad

El análisis de la potencia oscilatoria durante tareas cognitivas proporciona una perspectiva complementaria y fundamental a los potenciales evocados en el estudio del Alzheimer. Mientras que los ERPs revelan la actividad neural promediada y bloqueada en fase con gran precisión temporal respecto a un evento, las técnicas de análisis en tiempo-frecuencia añaden una dimensión crucial: la frecuencia.

Esta aproximación permite caracterizar cómo la actividad en diferentes rangos oscilatorios se modula dinámicamente durante distintas fases del procesamiento

cognitivo. Más allá de esta ventaja, el análisis tiempo-frecuencia examina aspectos de la dinámica cerebral que permanecen ocultos en los potenciales evocados, como la actividad no bloqueada en fase que, sin embargo, puede estar temporalmente relacionada con eventos cognitivos.

Estos cambios dinámicos pueden manifestarse de dos formas características. Por un lado, como un aumento de potencia en una banda específica comparado con un período de línea base, fenómeno conocido como ERS (del inglés "*Event-Related Synchronization*"). Por otro lado, como una disminución de potencia, denominada ERD (del inglés "*Event-Related Desynchronization*"). Es importante distinguir estas métricas de aquellas relativas a la conectividad funcional, donde el término "sincronización" se refiere específicamente a la sincronización de fase o amplitud entre distintas regiones cerebrales. Alternativamente a cambios relativos (ERS/ERD), algunos estudios analizan directamente la potencia absoluta o relativa, o la amplitud general de la señal durante fases específicas de la tarea, sin compararla con una línea base.

5.5.2.1. *Actividad oscilatoria post-estímulo*

De manera análoga a los potenciales evocados, la mayoría de los estudios de potencia examinan la actividad durante o tras la presentación de estímulos. Esta aproximación revela aspectos clave del procesamiento de información en diferentes bandas de frecuencia, proporcionando una ventana única a la dinámica cerebral.

ERS theta: El primer efecto observable en la representación tiempo-frecuencia tras estímulos visuales es una sincronización (ERS) en bajas frecuencias. Esta actividad se centra en la banda theta clásica (4-8Hz), aunque puede extenderse hacia delta y alfa según el momento temporal y la localización cerebral. Esta sincronización aparece típicamente entre 0 y ~400-500ms post-estímulo, con predominio en áreas posteriores. La literatura científica asocia esta actividad con múltiples procesos cognitivos: funciones perceptuales y atencionales, codificación y actualización de la memoria de trabajo, reconocimiento y detección de novedad ([Spadone et al., 2021](#)). Con el envejecimiento, esta ERS tiende a disminuir ([Karrasch et al., 2004](#)).

A lo largo del continuo del Alzheimer, este patrón de ERS theta muestra alteraciones características durante tareas de detección o actualización continua. En paradigmas continuos como el n-back, pacientes con ADD presentan una ERS theta reducida o ausente ([M. S. Goodman et al., 2019](#); [Missonnier et al., 2007](#)) y pacientes con MCI exhiben un patrón similar ([Deiber et al., 2015](#); [Dimpfel, 2014](#); [M. S. Goodman et al., 2019](#); [Mazaheri et al., 2018](#); [Missonnier et al., 2007](#)). El valor predictivo de estas alteraciones resulta particularmente notable: los pacientes con MCI progresivo ya muestran desde el inicio una ERS theta basal menor que aquellos que permanecen estables ([Mazaheri et al., 2018](#); [Missonnier et al., 2006, 2007](#)). Más allá de los cambios en amplitud, tanto pacientes con ADD ([Yener et al., 2007](#)) como con MCI ([Deiber et al., 2015](#)) también exhiben una coordinación en fase menos consistente de la actividad theta post-estímulo. Interesantemente, los tratamientos colinérgicos pueden restaurar parcialmente esta coordinación en pacientes con ADD ([Yener et al., 2007](#)). Al estudiar sujetos cognitivamente sanos positivos en PET-amiloide, estos presentan una mayor potencia theta y alfa en el rango de la ERS theta post-estímulo ([Devos et al., 2022](#)).

Durante tareas de memoria visual, particularmente en la fase de recuperación, emergen hallazgos más heterogéneos. Mientras algunos reportan potencia theta

aumentada en ADD (Y. Han et al., 2017), otros encuentran ERS theta disminuida en MCI (Prieto del Val et al., 2018). Este último estudio revela además un patrón particularmente interesante vinculado al genotipo *APOE4*. Mientras que tanto Nold como MCI no portadores muestran la relación esperada entre mayor ERS theta y mejor memoria, los MCI portadores de *APOE4* exhiben el patrón inverso: mayor ERS theta se asocia con peor rendimiento mnésico (Prieto del Val et al., 2018).

La ERS theta no se limita a esta manifestación posterior temprana. Existe una segunda variante con características temporoespaciales distintas: el FM-Theta (del inglés, "*Frontal Midline Theta*"), que alcanza su máxima activación entre 300-800ms en regiones anteriores. Esta actividad frontal se vincula con procesos de control cognitivo de más alto nivel, incluyendo detección de errores, resolución de conflictos e inhibición de respuesta. En este contexto, los pacientes con ADD muestran un efecto de interferencia atenuado (Meehan et al., 2023), mientras que aquellos con MCI exhiben alteraciones en la inhibición de respuesta, con déficits más pronunciados en casos de mayor severidad clínica (Lydon et al., 2022; Nguyen et al., 2017).

Una tercera manifestación, aún más tardía, emerge después de 500ms con máximos en zonas posteriores. Esta actividad tardía podría reflejar los sustratos oscilatorios de potenciales evocados como la P300 y SW. Su relevancia clínica se evidencia desde etapas preclínicas: los sujetos Nold positivos tanto en biomarcadores de amiloide como de tau presentan menor ERS tardía en frecuencias theta y delta comparados con aquellos con biomarcadores negativos (Arakaki et al., 2022), sugiriendo alteraciones detectables antes de la aparición de síntomas cognitivos.

ERD alfa: En respuesta a estímulos visuales se observa una desincronización (ERD) sostenida en frecuencias cercanas a la banda clásica alfa (8-12Hz), que se extiende a partir de ~200-300ms post-estímulo. Esta supresión es más prominente en regiones posteriores como la corteza visual, especialmente en áreas involucradas en el procesamiento del estímulo atendido. A nivel funcional, la ERD alfa se asocia con procesos de atención selectiva e inhibición de información irrelevante. Las regiones anteriores muestran un patrón similar, pero vinculado con funciones ejecutivas como el control cognitivo y la preparación para tareas posteriores (Spadone et al., 2021).

A lo largo del continuo del Alzheimer emergen patrones complejos y heterogéneos. Los pacientes con ADD presentan una potencia alfa aumentada durante la codificación y la recuperación (Y. Han et al., 2017). En MCI, sin embargo, los estudios arrojan resultados contradictorios: algunos reportan una ERD alfa aumentada (Deiber et al., 2015; Dimpfel, 2014), mientras otros encuentran desincronización disminuida (Prieto del Val et al., 2015). Esta heterogeneidad podría reflejar tanto factores moduladores como una progresión no lineal a lo largo del continuo. A nivel genético, los MCI portadores de *APOE4* muestran menor ERD alfa que los no portadores (Prieto del Val et al., 2015, 2018). Desde una perspectiva pronóstica, los pacientes con MCI progresivo exhiben menor ERD alfa basal que aquellos que permanecen estables, y esta menor desincronización se asocia directamente con peor rendimiento cognitivo (Prieto del Val et al., 2016). La evolución temporal de estas alteraciones ofrece una perspectiva especialmente reveladora. En etapas preclínicas, los sujetos Nold positivos tanto en biomarcadores de amiloide como de tau muestran mayor ERD alfa occipital que los Nold negativos (Arakaki et al., 2022). Este hallazgo, junto con los resultados en MCI, podría

sugerir una trayectoria evolutiva en dos fases: hiperdesincronización inicial que gradualmente se transforma en hipodesincronización conforme progresa la patología.

Durante tareas de control inhibitorio, la ERD alfa en regiones anteriores muestra alteraciones específicas. Los pacientes con ADD presentan un efecto de interferencia atenuado, particularmente en el cíngulo (Meehan et al., 2023), mientras MCI exhiben alteraciones en la inhibición de respuesta, con déficits más pronunciados en casos de mayor severidad clínica (Lydon et al., 2022; Nguyen et al., 2017).

Complementariamente, ante estímulos que deben ser ignorados aparece normalmente un aumento de potencia alfa (ERS) a diferencia de la desincronización que ocurre ante estímulos atendidos. En este contexto, los pacientes con MCI presentan una ERS alfa reducida (Deiber et al., 2011), sugiriendo déficits específicos en los mecanismos inhibitorios atencionales.

ERD beta: En respuesta a estímulos visuales y, especialmente durante la preparación y ejecución de movimientos, se observa una desincronización (ERD) en frecuencias cercanas a la banda beta (13-30Hz). Esta supresión emerge típicamente unos cientos de milisegundos tras un estímulo relevante o incluso antes del inicio de un movimiento, persistiendo durante su ejecución. La ERD beta se manifiesta principalmente en regiones centrales, aunque su distribución varía según la tarea específica. Funcionalmente, representa un estado de activación cortical que facilita tanto el procesamiento motor como diversas funciones cognitivas cuando requieren una interrupción del estado previo (Spadone et al., 2021).

En pacientes con MCI, los estudios revelan resultados heterogéneos respecto a la desincronización beta. Algunos trabajos encuentran una ERD beta aumentada (Deiber et al., 2015; Dimpfel, 2014), mientras otros reportan desincronización disminuida (Prieto del Val et al., 2015, 2016, 2018). Esta heterogeneidad podría reflejar influencias similares a las identificadas en la banda alfa. A nivel genético, los MCI portadores de APOE4 muestran menor ERD beta que los no portadores (Prieto del Val et al., 2015). Desde una perspectiva predictiva, los pacientes con MCI progresivo muestran menor ERD beta basal que aquellos que permanecen estables (Prieto del Val et al., 2016).

Un fenómeno adicional de particular relevancia es el PMBR (del inglés "*Post-Movement Beta Rebound*"), que se manifiesta como un aumento de sincronización (ERS) en beta tras completar el movimiento o procesamiento cognitivo que generó la ERD beta inicial. Este rebote se intensifica con la complejidad de la tarea y funcionalmente se interpreta como un estado de inhibición activa y consolidación. En el continuo del Alzheimer, tanto ADD como MCI muestran un PMBR tras tareas cognitivas significativamente reducido (Missonnier et al., 2007). El valor predictivo de esta medida resulta evidente: los pacientes con MCI progresivo exhiben un PMBR basal menor que aquellos que permanecen estables (Missonnier et al., 2007).

Actividad inducida: Los análisis de potencia pueden distinguir entre actividad evocada e inducida. Al examinar específicamente la potencia inducida, excluyendo la componente evocada, los patrones de sincronización y desincronización pueden cambiar sustancialmente.

Un estudio sistemático en múltiples bandas de frecuencia revela alteraciones específicas ante estímulos visuales. En bandas lentas, todos los participantes experimentan una ERD en delta y theta, pero los pacientes ADD muestran alteraciones

específicas: mayor ERD delta, pero menor ERD theta inducida que Nold. En la banda alfa, la dirección del cambio (ERD o ERS) depende de la complejidad de la tarea, y los pacientes MCI muestran patrones anómalos en esta modulación contextual. En frecuencias altas, mientras que los sujetos Nold presentan ERS inducida en beta y gamma, los pacientes con MCI muestran el patrón opuesto, con ERD inducida en ambas bandas (Fraga et al., 2018). Sin embargo, los hallazgos en gamma no son completamente consistentes. Otro estudio encuentra también una ERS inducida en gamma, tanto ante estímulos visuales como auditivos, pero reporta que esta ERS aumenta progresivamente con la evolución del Alzheimer: ADD > MCI > Nold y se asocia con peor rendimiento cognitivo (van Deursen et al., 2008).

Actividad evocada: Durante el reconocimiento visual, la amplitud de la actividad cerebral evocada de banda ancha aumenta con el envejecimiento normal en el córtex prefrontal dorsolateral, el giro supramarginal y el cíngulo anterior (Aine et al., 2006).

En tareas visuales de reconocimiento, emergen patrones complejos en el continuo del Alzheimer. Los pacientes con ADD muestran una amplitud más baja que MCI y Nold en ambas vías de procesamiento visual (ventral y dorsal) (Maestú, Yubero, et al., 2011). En contraste, los pacientes con MCI exhiben niveles de actividad más altos que Nold, especialmente en la vía ventral (Maestú, Baykova, et al., 2011; Maestú et al., 2008). Esta hiperactivación parece intensificarse con la progresión: los MCI progresivos muestran actividad aún mayor que los MCI estables en ambas vías (Maestú, Yubero, et al., 2011). Incluso en etapas preclínicas, los individuos con SCD presentan una actividad mayor que Nold sin quejas subjetivas, tanto en regiones ventrales posteriores como dorsales (Maestú, Baykova, et al., 2011).

En tareas auditivas de reconocimiento, un estudio específico revela un patrón más complejo. En este trabajo, los Nold con buen rendimiento cognitivo mostraron actividad dominante en el lóbulo temporal anterior, lóbulo parietal superior y corteza premotora. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes con ADD y MCI carecían de activación consistente en el lóbulo temporal anterior. Paradójicamente, aquellos pacientes que sí lograron activar esta región presentaron una amplitud mayor que los controles en el lóbulo temporal anterior y la corteza premotora, pero menor en la corteza prefrontal lateral. Esta hiperactivación se relacionó con alteraciones estructurales: una mayor amplitud en lóbulo temporal anterior y parietal superior se asoció con hiperintensidades en sustancia blanca (Aine et al., 2010).

Durante la codificación visual, los MCI también presentan una amplitud mayor que Nold, aunque únicamente bajo condiciones específicas (Püregger et al., 2003).

Acoplamiento theta-gamma: Más allá de la potencia en bandas individuales, la interacción entre ritmos constituye otro aspecto fundamental de la actividad cerebral. El acoplamiento de fase-amplitud (PAC) theta-gamma resulta particularmente relevante para la cognición, ya que refleja cómo el ritmo theta más lento coordina temporalmente los episodios de actividad gamma rápida implicados en procesos como la memoria. En el continuo del Alzheimer, esta coordinación entre frecuencias se ve progresivamente afectada, con una disminución del acoplamiento PAC theta-gamma que sigue el patrón: Nold > MCI > ADD (M. S. Goodman et al., 2018). Sin embargo, durante el procesamiento olfativo emerge un patrón distintivo: los pacientes con MCI muestran un aumento de la PAC theta-gamma, mientras que los pacientes con ADD presentan una tendencia hacia menor acoplamiento (Sedghizadeh et al., 2022).

5.5.2.2. *Actividad oscilatoria pre-estímulo*

La dinámica cerebral no solo responde a los estímulos, sino que el estado oscilatorio previo a su llegada desempeña un papel modulador crucial en muchas tareas cognitivas. Esta actividad basal refleja la preparación atencional y el estado funcional del cerebro, influyendo en cómo se procesará la información inminente.

Potencia alfa pre-estímulo: En individuos cognitivamente sanos, emerge una ERD alfa anticipatoria antes de estímulos que deben ser atendidos, asociada con la atención espacial encubierta. Una mayor ERD se relaciona consistentemente con una mejor decodificación posterior del estímulo ([Barne et al., 2020](#)).

Sin embargo, el continuo del Alzheimer altera fundamentalmente esta relación funcional. En sujetos Nold, una menor potencia alfa previa al estímulo se asocia con tiempos de respuesta más rápidos, pero esta relación desaparece completamente en pacientes con MCI. Más aún, en MCI se observa el patrón inverso: una mayor potencia alfa previa se relaciona con peor rendimiento cognitivo ([Y. Chen et al., 2020](#)), sugiriendo alteraciones profundas en los mecanismos de preparación atencional.

5.5.2.3. *Actividad oscilatoria durante el mantenimiento de memoria*

Las tareas de memoria de trabajo incluyen un período crucial de mantenimiento activo de la información, durante el cual emergen patrones oscilatorios característicos. Sin embargo, estos patrones pueden variar considerablemente según las particularidades metodológicas de cada paradigma experimental.

ERS alfa: Durante paradigmas que incorporan fases de mantenimiento prolongadas (varios segundos), como las tareas de Sternberg o el DMS, se observa típicamente una sincronización (ERS) característica en la banda alfa (8-12Hz). Esta actividad emerge aproximadamente 500ms después de presentar el último estímulo, se localiza principalmente en regiones posteriores y puede extenderse espectralmente hacia bandas beta y theta. La potencia de esta sincronización aumenta proporcionalmente con la carga de memoria, sugiriendo dos posibles funciones complementarias: la inhibición activa de áreas irrelevantes para la tarea o la participación directa en el mantenimiento de las representaciones mnésicas ([Jensen et al., 2002](#); [Tuladhar et al., 2007](#); [Wianda & Ross, 2019](#)). Paralelamente, emerge una segunda sincronización con distribución topográfica fronto-temporal, funcionalmente más vinculada al control cognitivo y la comunicación con estructuras temporales mediales relacionadas con la memoria ([Wianda & Ross, 2019](#)). Los estudios con electrofisiología intracraneal (iEEG) complementan estos hallazgos de superficie, revelando activación en frecuencias cercanas a alfa y theta específicamente en el hipocampo y áreas limítrofes durante el mantenimiento ([J. Li et al., 2022](#)). Es importante señalar que algunos estudios reportan ERD en alfa durante esta misma fase de mantenimiento. Esta aparente discrepancia puede atribuirse en parte a diferencias metodológicas: cuando se utiliza como referencia un estado de reposo con ojos cerrados (caracterizado por alta potencia alfa), el mismo patrón neural se interpreta como ERD porque refleja una disminución relativa respecto a esa línea base ([van der Hiele, Vein, Kramer, et al., 2007](#)).

En el contexto del Alzheimer, los hallazgos revelan alteraciones en esta actividad oscilatoria. Los pacientes con MCI presentan menor potencia en frecuencias theta-alfa (5.5-12.5Hz) durante el mantenimiento temprano y en theta-alfa baja (5.5-8.5Hz) durante el mantenimiento tardío, particularmente en regiones fronto-temporales y

parietales (Serrano et al., 2020). Confirmando este patrón general, otra investigación documenta menor ERS theta-alfa (7-14Hz) específicamente en el mantenimiento temprano en MCI, donde estos pacientes exhiben esta sincronización disminuida o incluso inexistente. Crucialmente, esta reducción se asocia directamente con peor rendimiento cognitivo (Fodor et al., 2018). Un hallazgo particularmente notable emerge durante tareas de mantenimiento de memoria realizadas con ojos cerrados: una mayor potencia relativa en theta (4-8Hz) en lóbulos cingulados, parietales y occipitales se asocia con mayor carga de PET amiloide en pacientes con MCI. Aunque esta relación existe también durante estado de reposo, se intensifica significativamente durante el mantenimiento activo de información en tareas cognitivas (J. Park et al., 2025).

No obstante, los hallazgos muestran cierta heterogeneidad que merece consideración. Un estudio alternativo, comparando la potencia en alfa durante el mantenimiento respecto al estado de reposo con ojos cerrados, documenta una disminución progresiva de la ERD alfa conforme avanza el continuo del Alzheimer: Nold > MCI > ADD. Esta reducción de la ERD también se relaciona con menor rendimiento cognitivo (van der Hiele, Vein, Reijntjes, et al., 2007). Estos resultados implicarían un aumento de la potencia alfa sostenida durante el mantenimiento conforme progresa la patología.

ERS beta: En consonancia con las alteraciones en alfa, los pacientes con MCI también muestran afectación en frecuencias más altas durante el mantenimiento. Específicamente, presentan menor potencia beta (20-35Hz) durante el mantenimiento temprano en regiones temporo-posteriores (Serrano et al., 2020). Corroborando estos hallazgos, otra investigación encuentra un patrón similar: MCI exhiben menor ERS beta (14-25Hz) tanto en mantenimiento temprano como tardío, afectando regiones temporales, occipitales y frontales (Fodor et al., 2018). Esta reducción se correlaciona no solo con peores puntuaciones cognitivas, sino también con menor volumen hipocampal y grosor de corteza entorrinal y parahipocampal (Fodor et al., 2018).

Cuando se analiza específicamente la potencia inducida, emerge un patrón adicional: una ERD en beta (15-30Hz) localizada en regiones frontales y centrales. Los pacientes con ADD presentan ERD beta inducida disminuida (Kurimoto et al., 2012).

ERD gamma: Finalmente, en el análisis específico de potencia inducida se observa una ERD característica en la banda gamma durante la fase de mantenimiento, localizada en regiones frontales y centrales. Esta desincronización se encuentra reducida tanto en pacientes con ADD (Kurimoto et al., 2012) como en aquellos con MCI (J. Y. Park et al., 2012). Además, esta reducción de la ERD gamma inducida se asocia directamente con menor rendimiento cognitivo (J. Y. Park et al., 2012).

5.5.2.4. Actividad oscilatoria durante procesamiento cognitivo

Diversas tareas cognitivas incorporan períodos donde los participantes deben realizar procesamiento activo de información, siendo el cálculo mental uno de los paradigmas más estudiados en este contexto. Los patrones oscilatorios que emergen durante estos períodos reflejan las demandas específicas del procesamiento cognitivo requerido, mostrando alteraciones características en el continuo del Alzheimer.

ERS theta: Las tareas de cálculo mental generan, en comparación con el estado de reposo, una ligera sincronización (ERS) en la banda theta. Esta respuesta neural refleja los procesos de memoria de trabajo y manipulación activa de información numérica. Sin

embargo, los pacientes con MCI exhiben un patrón alterado, mostrando mayor potencia en theta durante estas demandas cognitivas (Z. Jiang, 2005).

ERD alfa: En contraste con theta, las mismas tareas de cálculo mental provocan una desincronización (ERD) característica en la banda alfa respecto al estado basal. Esta supresión alfa refleja típicamente la activación cortical necesaria para el procesamiento cognitivo activo. No obstante, los pacientes con MCI exhiben mayor potencia en alfa durante estas tareas, alteración que además se asocia directamente con peor rendimiento cognitivo (Z. Jiang, 2005; L. Zheng et al., 2007).

ERD beta: Finalmente, el procesamiento durante cálculo mental también genera una desincronización en frecuencias beta comparado con el reposo. Los pacientes con MCI presentan igualmente alteraciones en este rango espectral, específicamente mayor potencia en beta baja (Z. Jiang, 2005).

En conjunto, estos hallazgos revelan un patrón coherente donde los pacientes con MCI muestran consistentemente mayor potencia oscilatoria a través de múltiples bandas de frecuencia durante el procesamiento cognitivo activo.

5.5.2.5. Actividad oscilatoria durante tarea completa

Algunos estudios adoptan una aproximación metodológica diferente, analizando la actividad oscilatoria promediada a lo largo de toda la tarea sin separar las distintas fases. Esta estrategia, aunque menos específica temporalmente, permite examinar los patrones globales de activación durante el desempeño cognitivo completo.

Un ejemplo representativo es el trabajo de (S. Chen et al., 2024), quienes durante la realización completa de una tarea tipo DMS visual encontraron que los pacientes con MCI muestran una potencia absoluta alfa mayor que Nold de edad similar, pero menor potencia absoluta beta.

En otro estudio, (C.-J. Liu et al., 2012) examinan la totalidad de una tarea oddball auditiva. Sus hallazgos revelan que el envejecimiento produce patrones de potencia diferenciales según la localización cerebral. En zonas frontales, la potencia aumenta en delta y theta, pero disminuye en alfa y beta. En contraste, las zonas centrales y parietales muestran una reducción leve en delta y theta, acompañada de una disminución mucho más intensa en alfa y beta. Los pacientes con MCI exhiben un patrón distintivo dentro de este contexto del envejecimiento: presentan una reducción general de la potencia en todas las bandas y regiones cerebrales. Sin embargo, esta disminución resulta especialmente pronunciada en delta y theta frontal.

5.5.2.6. Conclusiones generales sobre actividad oscilatoria

Al revisar los diversos estudios sobre potencia oscilatoria durante tareas cognitivas en el continuo del Alzheimer, emerge un panorama complejo con patrones heterogéneos que reflejan la naturaleza multifacética de esta enfermedad.

Las alteraciones muestran una marcada especificidad que varía según la fase de la tarea, la región cerebral analizada y el rango de frecuencia específico. Resulta particularmente relevante la presencia de patrones no lineales a lo largo de la progresión de la enfermedad, con evidencia de hiperactivación en fases muy tempranas (detectable incluso en Nold positivos en biomarcadores) seguida de hipoactivación en fases más avanzadas. Más allá de los cambios absolutos en potencia, las alteraciones tienden a manifestarse fundamentalmente como déficits en la modulación dinámica de la actividad

oscilatoria según demandas contextuales específicas. Esto se ejemplifica en hallazgos como la reducción del efecto de interferencia en theta FM frontal.

Diversos parámetros oscilatorios demuestran un notable valor predictivo para la progresión clínica, con MCI progresivos exhibiendo sistemáticamente menor ERS theta, menor ERD alfa/beta y menor PMBR que los MCI estables. Paralelamente, los factores genéticos, particularmente *APOE4*, parecen modular significativamente estos patrones, llegando incluso a alterar la relación funcional entre las medidas electrofisiológicas y el rendimiento cognitivo.

Resulta interesante también el contraste entre potencia evocada y potencia, donde se encuentran patrones a veces aparentemente contradictorios. Esta complejidad subraya la importancia de considerar múltiples medidas, frecuencias y períodos de la tarea al caracterizar la disfunción neural en el Alzheimer.

5.5.3. Conectividad funcional

La conectividad funcional durante tareas cognitivas ofrece una ventana única para entender cómo el Alzheimer altera la comunicación entre regiones cerebrales. A diferencia de los potenciales evocados y la potencia oscilatoria, que caracterizan la actividad local, la conectividad funcional revela cómo distintas áreas coordinan su actividad durante el procesamiento. Esta perspectiva resulta especialmente valiosa en el Alzheimer, donde la patología afecta progresivamente la comunicación entre regiones cerebrales a través de la degeneración de conexiones anatómicas y la disrupción de procesos fisiológicos que sustentan la sincronización neural entre áreas.

El estudio de la conectividad funcional, sin embargo, no está exento de desafíos. La literatura emplea un arsenal diverso de métricas: desde la coherencia clásica hasta aproximaciones más sofisticadas como PLI (*Phase Lag Index*), wPLI (*weighted Phase Lag Index*), ICoh (*Imaginary Coherence*) o SL (*Synchronization Likelihood*), diseñadas para minimizar artefactos como la conducción de volumen. Esta diversidad metodológica, combinada con variaciones en frecuencias y regiones analizadas, genera un panorama complejo donde los resultados pueden parecer contradictorios.

5.5.3.1. Conectividad post-estímulo

El análisis de la conectividad post-estímulo captura cómo las redes cerebrales se reorganizan tras la presentación de eventos específicos. Esta ventana temporal resulta crucial para comprender los mecanismos que subyacen al procesamiento.

Conectividad delta: La banda delta ilustra perfectamente cómo la métrica empleada puede determinar los hallazgos. Cuando se utilizan medidas como la coherencia clásica (Başar et al., 2010; Güntekin et al., 2008) o la ICoh (Fide et al., 2023), los pacientes con ADD muestran consistentemente una reducción de la conectividad delta durante la presentación de estímulos visuales. Sin embargo, el panorama se invierte al emplear PLI: durante tareas de codificación y recuperación visual, pacientes con ADD presentan un aumento de la conectividad delta (Y. Han et al., 2017). Esta aparente contradicción podría reflejar diferencias fundamentales en lo que cada métrica captura, más que inconsistencias reales en los datos, aunque serían necesarios estudios utilizando ambas métricas al mismo tiempo para comprobarlo.

Conectividad theta: La banda theta muestra un patrón evolutivo claro desde el envejecimiento normal hasta el Alzheimer. En adultos mayores sanos, las tareas oddball

auditivas ya revelan una disminución de la eficiencia global en theta con la edad, específicamente asociada al componente N1 (Ho et al., 2014).

En ADD, los hallazgos reflejan fielmente los observados en delta. Se detectan reducciones en conectividad al utilizar coherencia clásica (Başar et al., 2010; Güntekin et al., 2008) e ICoh (Fide et al., 2023) durante estímulos visuales, mientras que PLI revela aumentos durante codificación y recuperación visual (Y. Han et al., 2017).

El MCI presenta un perfil más complejo. Por un lado, muestra ICoh theta aumentada en conexiones fronto-temporales de línea media (Fide et al., 2023). Por otro, durante la codificación visual exhibe un patrón mixto: reducción de la conectividad DTF fronto-temporal pero aumento en conexiones fronto-occipitales y parieto-occipitales (Y. Jiang et al., 2024).

Conectividad alfa: La banda alfa constituye la banda más extensamente estudiada en conectividad funcional. En ADD, la tendencia dominante apunta hacia una reducción generalizada de la conectividad. Esta disminución se observa consistentemente con coherencia clásica (Başar et al., 2010; Güntekin et al., 2008) y con ICoh (Fide et al., 2023) durante estímulos visuales, así como con wPLI durante codificación visual (R. Li et al., 2019). Nuevamente, con PLI se obtiene el patrón opuesto, detectando aumentos (Y. Han et al., 2017). Un hallazgo particularmente relevante es que el tratamiento colinérgico modula estos cambios: los pacientes ADD tratados presentan mayor coherencia intrahemisférica alfa que los no tratados, sugiriendo una ventana terapéutica (Güntekin et al., 2008).

El MCI revela alteraciones con importante valor pronóstico. Durante la codificación visual, la conectividad DTF alfa aumenta (Y. Jiang et al., 2024). Las tareas de recuperación visual descubren un patrón topográficamente específico: aumentos en regiones anteriores, centrales e interhemisféricas temporo-frontales, pero reducciones en áreas temporales izquierdas y centro-posteriores (Bajo et al., 2010; Bajo, Castellanos, López, et al., 2012). Crucialmente, estos patrones predicen la progresión clínica: los pacientes MCI progresivos muestran mayor conectividad alfa SL que aquellos estables, principalmente en regiones parieto-occipitales y parieto-temporales (Bajo, Castellanos, Cuesta, et al., 2012). Estas alteraciones podrían detectarse incluso antes, ya que individuos con SCD ya presentan reducciones en conectividad SL alfa baja en regiones específicas (Bajo, Castellanos, López, et al., 2012).

Conectividad beta: La banda beta continúa el patrón de complejidad observado en frecuencias anteriores. En ADD, la codificación visual genera una reducción general de conectividad beta wPLI, aunque con aumentos específicos entre regiones temporales bilaterales (R. Li et al., 2019). PLI detecta de nuevo únicamente aumentos en conectividad en ADD (Y. Han et al., 2017). Durante tareas olfativas, se encuentra mayor ICoh beta en ADD, que además correlaciona con peor rendimiento cognitivo, sugiriendo que el aumento de conectividad podría reflejar procesos puramente patológicos más que compensatorios (Sedghizadeh et al., 2020).

En MCI, las alteraciones beta siguen distribuciones topográficas similares a alfa. Los aumentos en conectividad SL predominan en regiones anteriores y conexiones interhemisféricas, mientras que las reducciones se concentran en áreas temporales y centro-posteriores (Bajo, Castellanos, López, et al., 2012; Bajo et al., 2010). Los pacientes MCI progresivos muestran consistentemente mayor conectividad que los

estables (Bajo, Castellanos, Cuesta, et al., 2012), e individuos con SCD presentan reducciones en regiones específicas (Bajo, Castellanos, López, et al., 2012).

Conectividad gamma: La banda gamma presenta patrones que dependen tanto de la métrica como de la modalidad sensorial. En ADD, las tareas visuales revelan aumentos con PLI (Y. Han et al., 2017), mientras que las tareas olfativas muestran resultados mixtos: aumentos con ICoh (Sedghizadeh et al., 2020) pero reducciones con coherencia de amplitud (Sedghizadeh et al., 2022). El aumento de ICoh gamma correlaciona negativamente con el rendimiento cognitivo (Sedghizadeh et al., 2020).

El MCI mantiene el patrón topográfico observado en otras bandas: aumentos en regiones anteriores y conexiones interhemisféricas, pero reducciones en áreas temporales y posteriores (Bajo, Castellanos, López, et al., 2012; Bajo et al., 2010).

Conectividad en banda ancha: Al analizar el espectro completo de frecuencias emergen patrones característicos. En tareas oddball auditivas, las redes sufren una reorganización con el envejecimiento: la eficiencia global disminuye mientras la eficiencia local aumenta (Ho et al., 2014). Los pacientes con ADD desarrollan alteraciones distintivas durante el reconocimiento de imágenes, con parámetros que indican menor conectividad y procesamiento más lento. Estos cambios correlacionan con el rendimiento en la tarea, sugiriendo relevancia funcional (Tyrer et al., 2020).

Medidas de grafos: Las medidas basadas en teoría de grafos proporcionan una perspectiva complementaria. En pacientes con ADD, la codificación visual revela una reorganización topológica característica: menor grado y coeficiente de agrupamiento en regiones frontales, pero aumentos en regiones temporales. Esta redistribución es particularmente notable en la banda alfa, donde la centralidad disminuye frontalmente pero aumenta en áreas posteriores, sugiriendo un desplazamiento posterior del "hub" de procesamiento (R. Li et al., 2019). Por su parte, los pacientes con MCI presentan alteraciones distintivas en la arquitectura global de las redes durante el reconocimiento visual: mayor conectividad global, topología más aleatoria, aumento de conexiones a larga distancia y reducción de las de corto alcance (Buldú et al., 2011). Además, exhiben mayor grado de salida en theta y alfa (Y. Jiang et al., 2024). Cuando se analiza la progresión de la enfermedad, tanto el coeficiente de agrupamiento como la fuerza de red disminuyen conforme avanza el deterioro, siguiendo el patrón Nold>SCD>MCI>ADD. Resulta especialmente relevante que los SCD que posteriormente progresan a MCI ya muestran valores más bajos (Lazarou et al., 2022).

5.5.3.2. Conectividad durante procesamiento cognitivo

A diferencia del análisis post-estímulo, que captura respuestas inmediatas a eventos específicos, el estudio de la conectividad durante tareas cognitivas sostenidas revela cómo las redes cerebrales mantienen y coordinan su actividad durante demandas cognitivas prolongadas. Las tareas de cálculo mental han resultado particularmente informativas en este contexto, permitiendo examinar cómo el cerebro se organiza cuando debe mantener información activa y manipularla continuamente.

Sensibilidad de las tareas cognitivas: Un hallazgo fundamental es que las tareas cognitivas pueden revelar alteraciones de conectividad que permanecen ocultas en reposo. Estudios comparativos en los mismos sujetos demuestran que, mientras el reposo no muestra diferencias significativas entre MCI y controles sanos, las tareas de cálculo mental desenmascaran alteraciones en la coherencia para todas las bandas de

frecuencia (Z. Jiang & Zheng, 2006; L. Zheng et al., 2007). Paradójicamente, estas diferencias emergen con mayor claridad en tareas de baja complejidad (Z. Jiang & Zheng, 2006; L. Zheng et al., 2007). Esta noción con respecto a la complejidad se ve reforzada por resultados con otras métricas y modalidades, como el PLV en MEG, que encuentran que, mientras Nold muestran mayores cambios de conectividad conforme aumenta la dificultad de la tarea, los MCI presentan sus mayores alteraciones en tareas sencillas, sugiriendo un "techo" de complejidad (López, Garcés, et al., 2014).

Conectividad delta: La banda delta muestra aumentos de conectividad PLV durante el cálculo mental. Este incremento es mayor en pacientes con MCI que en controles sanos, especialmente en conexiones interhemisféricas y regiones frontales, y se relaciona con peores puntuaciones cognitivas y menor volumen hipocampal (López, Garcés, et al., 2014). Múltiples estudios con EEG confirman este patrón de hiperconectividad delta en coherencia tanto inter como intrahemisférica (Z. Jiang, 2005; Z. Jiang & Zheng, 2006; Z.-Y. Jiang et al., 2008; L. Zheng et al., 2007).

Conectividad theta: La banda theta presenta un patrón más heterogéneo durante el procesamiento cognitivo. Mientras los controles sanos apenas modifican su conectividad PLV theta durante el cálculo mental, los pacientes con MCI muestran reorganizaciones importantes: aumentos sobre áreas parieto-temporales derechas y entre regiones fronto-occipitales, pero disminuciones en otras conexiones, también relacionados con peor cognición y atrofia hipocampal (López, Garcés, et al., 2014). Al igual que en delta, los estudios con EEG confirman una tendencia general hacia la hiperconectividad en theta para la coherencia (Z. Jiang, 2005; Z. Jiang & Zheng, 2006; Z.-Y. Jiang et al., 2008; L. Zheng et al., 2007).

Conectividad alfa: La banda alfa revela déficits en la modulación dinámica de las redes. En condiciones normales, el cálculo mental induce un aumento de la conectividad PLV alfa interhemisférica mientras reduce el acoplamiento frontal local. Los pacientes con MCI pierden esta capacidad de modulación, mostrando cambios mínimos respecto al reposo (López, Garcés, et al., 2014). Los hallazgos específicos varían según la metodología: estudios con MEG detectan menor conectividad alfa PLV en regiones interhemisféricas centrales y posteriores en MCI (López, Garcés, et al., 2014), mientras que estudios con EEG encuentran aumentos generalizados en la coherencia (Z. Jiang, 2005; Z. Jiang & Zheng, 2006; Z.-Y. Jiang et al., 2008; L. Zheng et al., 2007). Las disminuciones en conectividad alfa PLV en MEG se asocian a peor cognición y menor volumen hipocampal (López, Garcés, et al., 2014).

Conectividad beta: Durante el cálculo mental, la banda beta normalmente muestra una reorganización característica en la conectividad PLV: disminución de conexiones interhemisféricas y anteroposteriores, con aumento selectivo entre áreas anteriores izquierdas y posteriores derechas. Los pacientes con MCI pierden parcialmente este patrón, especialmente en regiones frontales, y desarrollan en su lugar un patrón anómalo de hiperconectividad interhemisférica (López, Garcés, et al., 2014).

Los estudios con EEG, empleando coherencia como métrica, detectan principalmente aumentos (Z. Jiang, 2005; Z. Jiang & Zheng, 2006; Z.-Y. Jiang et al., 2008; L. Zheng et al., 2007). Sin embargo, estudios con PLV en MEG revelan un patrón mixto: reducciones en áreas frontales interhemisféricas y parieto-occipitales, pero aumentos entre áreas parietales y temporales izquierdas. Ambos tipos de alteración se asocian con peor función cognitiva y menor volumen hipocampal, sugiriendo que tanto

la hipo como la hiperconectividad pueden ser patológicas en diferentes circuitos (López, Garcés, et al., 2014).

Conectividad gamma: La banda gamma normalmente muestra una disminución de conectividad PLV entre áreas centrales y laterales durante el cálculo mental. Los pacientes con MCI mantienen parcialmente este patrón pero desarrollan también una hiperconectividad interhemisférica anómala (López, Garcés, et al., 2014).

El patrón completo en MCI revela alteraciones regionales específicas: reducciones en conectividad PLV en regiones parieto-occipitales, junto con aumentos en circuitos fronto-temporo-parietales derechos. Ambos tipos de alteración correlacionan con deterioro cognitivo y atrofia hipocampal, reforzando la idea de que los aumentos de conectividad no representan necesariamente mecanismos de compensación, sino reorganización patológica de las redes (López, Garcés, et al., 2014).

5.5.3.3. Conectividad durante tarea completa

Los análisis previos han examinado ventanas temporales específicas o períodos de procesamiento sostenido. El análisis de la conectividad durante la tarea completa ofrece otra perspectiva, integrando todos los componentes del procesamiento.

Tarea oddball auditiva: Durante la realización completa de una tarea oddball auditiva, el envejecimiento normal produce una disminución de la conectividad funcional medida mediante CMI (del inglés "*Cross-Mutual Information*") en delta, theta, alfa y beta (C.-J. Liu et al., 2012). Este patrón se intensifica en ADD, que presentan disminuciones de coherencia en todas las frecuencias, especialmente pronunciadas en theta (Ho et al., 2014). Pacientes con MCI muestran disminuciones de coherencia principalmente en theta a nivel global, pero también en otras bandas entre electrodos específicos (C.-J. Liu et al., 2012).

Tarea auditiva de conteo: Este paradigma revela un gradiente claro de deterioro en la coherencia gamma siguiendo el continuo de la enfermedad: Nold > MCI > ADD. Este patrón no alcanza significación estadística durante el reposo, reforzando la idea de una mayor sensibilidad de las tareas para detectar cambios (Tao & Tian, 2005).

Tarea auditiva con memoria de trabajo: Durante tareas que combinan presentación de estímulos auditivos, mantenimiento en memoria de trabajo y respuesta oral, los pacientes con MCI muestran una mayor sincronización inter e intralobar cuando se emplea CRQA (del inglés "*Cross Recurrence Quantification Analysis*"), una medida no lineal de acoplamiento (Timothy et al., 2017).

Tarea de integración perceptual (*binding*): Este paradigma ilustra nuevamente cómo la métrica determina los hallazgos. Utilizando PLI, el MCI muestra mayor conectividad durante la tarea. Sin embargo, al emplear una métrica más compleja que pondera la conectividad por la potencia en cada banda, emerge el resultado opuesto: menor conectividad en MCI para theta, alfa y beta (Spyrou et al., 2019). Este resultado podría estar relacionado con los resultados utilizando PLI que se observaban en la sección de conectividad post-estímulo, donde se encontraban generalmente aumentos en sentido contrario al resto de métricas.

5.5.3.4. Conclusiones generales sobre conectividad funcional

Al revisar los estudios sobre conectividad funcional durante tareas cognitivas en el continuo del Alzheimer, emerge un panorama complejo que refleja la reorganización progresiva de las redes cerebrales.

El hallazgo más consistente es la coexistencia de patrones de hipo e hiperconectividad, con reducciones típicamente en regiones posteriores y temporales, mientras emergen aumentos en regiones anteriores y conexiones interhemisféricas. Crucialmente, estos aumentos correlacionan con peor rendimiento cognitivo, sugiriendo procesos patológicos más que compensatorios. Cada banda de frecuencia muestra alteraciones características, aunque la dirección de los cambios depende marcadamente de la métrica empleada: mientras la coherencia detecta reducciones, PLI frecuentemente revela aumentos.

Las tareas cognitivas demuestran mayor sensibilidad que el estado de reposo para detectar alteraciones tempranas, especialmente en tareas de complejidad baja o moderada. Los pacientes con MCI pierden la capacidad de modular dinámicamente sus patrones de conectividad según las demandas cognitivas, alcanzando un "techo funcional" más temprano que los controles sanos.

La heterogeneidad de hallazgos según la métrica utilizada subraya la importancia de considerar múltiples medidas de conectividad y estandarizar aproximaciones metodológicas para caracterizar la disfunción de redes en el Alzheimer.

5.5.4. Entropía y complejidad

Las medidas de entropía y complejidad, constituyen un enfoque complementario para caracterizar la dinámica cerebral. La aplicación específica de estas métricas durante la realización de tareas cognitivas es relativamente limitada en la investigación sobre el Alzheimer, y los estudios que exploran estas métricas en contextos de tarea suelen orientarse principalmente hacia su aplicación en modelos clasificatorios o predictivos, más que hacia la interpretación neurofisiológica detallada de sus valores.

Entropía y complejidad general: Durante una tarea con presentación de estímulos auditivos, memoria de trabajo y respuesta oral, MCI muestran menor complejidad en regiones temporales y parietales ([Timothy et al., 2017](#)).

Entropía y complejidad theta: Durante el reconocimiento visual, pacientes con MCI muestran reducciones de la complejidad de la conectividad funcional en theta en la complejidad del índice del grafo y de la eficiencia ([Ahmadlou et al., 2014](#)).

Entropía y complejidad alfa: Durante el reconocimiento visual, pacientes con MCI muestran reducciones de la complejidad de la conectividad funcional en alfa, en la complejidad del índice del grafo y de la eficiencia ([Ahmadlou et al., 2014](#)). Durante la ventana de la ERD alfa post-estímulo, MCI presentan coherencia inter-ensayo reducida ([Deiber et al., 2015](#)). En etapas aún más tempranas, en esta ventana, Nold positivos en amiloide y tau en CSF muestran entropía espectral mayor en alfa ([Arakaki et al., 2022](#)).

Entropía y complejidad beta: Durante la presentación de estímulos visuales, MCI presentan una coherencia inter-ensayo reducida ([Deiber et al., 2015](#)).

Entropía y complejidad gamma: Durante percepción olfativa, ADD y MCI presentan menor sincronización de fase en gamma ([Sedghizadeh et al., 2022](#)).

5.5.5. Clasificación con medidas de tarea

Habiendo caracterizado extensamente las diferencias electrofisiológicas durante tareas cognitivas entre los distintos grupos del continuo del Alzheimer, es lógico examinar también su potencial como herramientas de clasificación individual. Al igual que ocurría con las medidas de estado de reposo, los patrones de actividad cerebral durante tareas cognitivas pueden ser utilizados para entrenar algoritmos capaces de discriminar entre distintas etapas de la enfermedad o predecir la progresión futura.

En la discriminación entre pacientes ADD y Nold mediante medidas de tarea, los modelos alcanzan una precisión diagnóstica muy elevada, comparable o incluso superior a la obtenida en estado de reposo. La latencia y amplitud de componentes evocados como la P300 permiten obtener valores de AUC que oscilan entre el ~71% y el 100% (L. Chen et al., 2015; Parra et al., 2012; Ramos-Goicoa et al., 2016), manteniendo esta capacidad discriminativa incluso en casos de conversión reciente desde MCI a ADD (AUC: ~99%) (Bennys et al., 2011). Otras aproximaciones, como el análisis de la conectividad funcional durante tareas olfativas junto con medidas de rendimiento, alcanzan precisiones superiores al 90% (Sedghizadeh et al., 2020).

Para la discriminación entre personas con MCI y Nold mediante tareas cognitivas, los potenciales evocados también han demostrado un notable poder clasificatorio, con valores de AUC que oscilan entre el ~72% y el ~97% (Bagattini et al., 2017; Bennys et al., 2011; Cespón et al., 2013; Cespón, Galdo-Álvarez, & Díaz, 2015; Cespón, Galdo-Álvarez, Pereiro, et al., 2015; S. Chen et al., 2024; J. Li et al., 2017; Lindín et al., 2013; Parra et al., 2012; Yamasaki et al., 2016). Otras medidas, como la potencia (Y. Chen et al., 2020), la conectividad funcional (Bajo et al., 2010), la complejidad (Ahmadlou et al., 2014), o combinaciones entre ellas (Sedghizadeh et al., 2022; Timothy et al., 2017) obtienen precisiones de entre el ~80% y el ~98%. Un hallazgo particularmente relevante es que los estudios que comparan directamente estado de reposo y tarea obtienen una capacidad clasificatoria sustancialmente mayor con los datos de tarea (S. Chen et al., 2024; Timothy et al., 2017), sugiriendo que la demanda cognitiva podría amplificar diferencias funcionales sutiles no evidentes en reposo. Algunos investigadores han abordado clasificaciones más ambiciosas, como la diferenciación simultánea entre tres grupos (jóvenes sanos, Nold y MCI), logrando una precisión del ~83% mediante actividad evocada (Crook-Rumsey et al., 2023).

También resulta posible diferenciar electrofisiológicamente entre ADD y MCI utilizando potenciales evocados, con valores AUC entre el ~78% y el ~86% (Bagattini et al., 2017; Bennys et al., 2011), mientras que combinaciones de distintas métricas alcanzan una precisión aún mayor, de hasta el 90% (Sedghizadeh et al., 2022). La clasificación simultánea de los tres grupos (ADD, MCI y Nold) resulta considerablemente más compleja, pero combinaciones de distintas métricas consiguen una precisión de hasta el ~73% (Sedghizadeh et al., 2022). Estos resultados confirman que las medidas electrofisiológicas durante tarea mantienen un potencial discriminativo significativo para comparar entre grupos con patología cognitiva.

Más allá de la clasificación entre grupos diagnósticos ya establecidos, las medidas electrofisiológicas durante tareas cognitivas también presentan un gran potencial predictivo para la conversión de MCI a demencia, utilizando medidas basales de potenciales evocados (Bennys et al., 2011; Golob et al., 2007; Papaliagkas et al., 2008),

potencia ([Mazaheri et al., 2018](#); [Prieto del Val et al., 2016](#)) o combinaciones entre ambas ([Missonnier et al., 2007](#)) para conseguir valores AUC de entre el ~72% hasta el ~99% para la conversión de MCI a ADD.

Las medidas electrofisiológicas durante tareas cognitivas ofrecen también una ventana única hacia los cambios funcionales más tempranos del continuo de Alzheimer, en individuos asintomáticos que ya han iniciado la acumulación de biomarcadores patológicos. Aunque los estudios son aún limitados, la evidencia sugiere que la actividad electrofisiológica durante tareas cognitivas se correlaciona con biomarcadores patológicos tempranos. Específicamente, combinando medidas de potencia y entropía con reserva cognitiva, se ha conseguido clasificar entre Nold positivos en amiloide/tau en CSF y Nold negativos con valores de AUC del ~83% ([Arakaki et al., 2022](#)). Este hallazgo sugiere que las alteraciones funcionales detectables mediante electrofisiología durante tareas cognitivas pueden manifestarse de manera consistente antes de los déficits cognitivos.

5.6. Discusión del Estudio 1

Esta revisión exhaustiva de la literatura electrofisiológica en el continuo del Alzheimer revela un panorama complejo donde emergen tanto patrones robustos como heterogeneidades significativas. El análisis sistemático de medidas en reposo y durante tareas permite identificar varios temas transversales con implicaciones importantes para la comprensión de la enfermedad y el desarrollo de biomarcadores.

A pesar de la diversidad metodológica, ciertos hallazgos emergen consistentemente, mostrando relaciones claras con factores de riesgo genético, biomarcadores moleculares, alteraciones estructurales y rendimiento cognitivo. En estado de reposo, el hallazgo más robusto es el enlentecimiento progresivo del espectro electrofisiológico. Este patrón, caracterizado por el aumento de potencia en frecuencias lentas y la disminución en frecuencias rápidas, se intensifica gradualmente a lo largo del continuo de la enfermedad. La conectividad funcional en reposo, sin embargo, muestra una evolución más compleja, especialmente en fases tempranas, caracterizada por una hiperconectividad inicial seguida de un declive progresivo hacia hipoconectividad, como propone el "modelo X" ([Pusil, López, et al., 2019](#)).

Durante tareas cognitivas, los patrones varían considerablemente según la métrica analizada. Los potenciales evocados muestran de manera consistente un enlentecimiento temporal general, con latencias que se prolongan progresivamente desde el envejecimiento normal hasta la demencia establecida, mientras que la mayoría de componentes presentan también una reducción paulatina en su amplitud, aunque algunos exhiben incrementos paradójicos en fases tempranas que podrían reflejar procesos de hiperactivación. La potencia oscilatoria durante tareas revela alteraciones más complejas en la capacidad de modular dinámicamente la actividad según las demandas específicas, con patrones que frecuentemente difieren o incluso se invierten respecto a lo observado en reposo. Aunque existe menos literatura consistente que en estado de reposo debido a la mayor complejidad metodológica, varios estudios en fases tempranas sugieren una trayectoria análoga al "modelo X" propuesto para conectividad: hiperactivación inicial que evoluciona progresivamente hacia hipoactivación, convergiendo con hallazgos bien establecidos en neuroimagen funcional. La conectividad funcional durante tareas muestra igualmente patrones complejos, con

sujetos en etapas tempranas del continuo exhibiendo simultáneamente hiperconectividad e hipoconectividad en distintas regiones cerebrales.

Un hallazgo particularmente relevante para los objetivos de esta tesis es la superioridad diagnóstica consistentemente reportada de las tareas cognitivas sobre el estado de reposo. Los estudios que comparan directamente ambas condiciones encuentran sistemáticamente mayor sensibilidad durante la realización de tareas, ya sea en la detección de diferencias significativas entre grupos o en la capacidad de clasificación. Este fenómeno sugiere que las demandas cognitivas activas podrían "desenmascarar" alteraciones sutiles no detectables en condiciones basales, amplificando las diferencias especialmente en fases tempranas donde los cambios pueden ser demasiado sutiles para manifestarse en reposo.

La evidencia acumulada demuestra convincentemente el valor predictivo de los biomarcadores electrofisiológicos, particularmente en dos escenarios clínicos críticos: la identificación de pacientes con MCI que convertirán a demencia y la detección de individuos en fases preclínicas que desarrollarán deterioro cognitivo. Múltiples parámetros basales, desde la latencia de la P300 hasta medidas de sincronización oscilatoria, identifican consistentemente a los convertidores con precisiones que frecuentemente superan el 80%. Más importante aún, las alteraciones electrofisiológicas correlacionan con biomarcadores patológicos incluso en individuos cognitivamente intactos, sugiriendo que estos cambios funcionales pueden detectarse antes de que el deterioro cognitivo sea detectable.

5.6.1. Interpretación de las distintas revisiones

Aunque el objetivo principal de esta revisión es principalmente proporcionar una síntesis descriptiva e integradora de los hallazgos electrofisiológicos en el Alzheimer, resulta valioso examinar las diferentes interpretaciones teóricas que las revisiones consultadas ofrecen para estos patrones. Más allá de la simple síntesis descriptiva, estas perspectivas nos permiten entender los posibles mecanismos subyacentes y los debates actuales en el campo. La organización del contenido presenta un desafío inherente: los mecanismos del Alzheimer forman una red de interacciones bidireccionales donde cada componente afecta y es afectado por los demás. Por esta razón, aunque he estructurado la información en subsecciones temáticas, será inevitable encontrar referencias cruzadas entre ellas. Esta interconexión no es una limitación organizativa, sino un reflejo de la naturaleza compleja de la enfermedad.

5.6.1.1. Causas biológicas

El envejecimiento normal ya produce cambios estructurales significativos en el cerebro que afectan a las corrientes corticales, como menor densidad sináptica, actividad neuronal reducida, peor sincronización neuronal y atrofia cortical general. Estos cambios se ven amplificados por los mecanismos específicos que dan lugar a la patología de Alzheimer ([Chaves-Coira et al., 2023](#)).

Los mecanismos considerados comúnmente como más específicos del Alzheimer involucran las especies de A β y tau. Las neuronas del prosencéfalo basal, así como las del hipocampo y la corteza entorrinal, son especialmente vulnerables a estas proteínas mal plegadas, afectando directamente a poblaciones neuronales colinérgicas y GABAérgicas ([Chaves-Coira et al., 2023](#)).

Aunque las placas de A β se asocian con pérdida sináptica local, y las neuronas cercanas a placas exhiben actividad aberrante e hiperactividad, la evidencia actual parece señalar a los oligómeros solubles de A β como mediadores principales de la toxicidad sináptica (Babiloni et al., 2020; Colom-Cadena et al., 2020; Hefter et al., 2020; Monllor et al., 2021). En el corto plazo, estos oligómeros inhiben la potenciación a largo plazo (LTP) y reducen rápidamente la expresión de proteínas sinápticas esenciales para la neurotransmisión. Con exposición prolongada, los efectos se agravan: pérdida directa de sinapsis y espinas dendríticas, alteración de la plasticidad neuronal y desplazamiento del balance excitación/inhibición hacia la excitación (Babiloni et al., 2020; Colom-Cadena et al., 2020; Hefter et al., 2020). Además, afectan a la microglía y alteran los sistemas de neurotransmisores (Babiloni et al., 2020).

La tau hiperfosforilada muestra un patrón de toxicidad paralelo. A pesar de que los ovillos neurofibrilares se correlacionan con degeneración y muerte neuronal, los oligómeros solubles de tau hiperfosforilada ya provocan pérdida sináptica temprana, alteración de la LTP y disrupción de la red neuronal antes de la formación de ovillos (Colom-Cadena et al., 2020; Monllor et al., 2021).

Los mecanismos inflamatorios, que pueden ser activados por la presencia de A β y tau, amplifican y contribuyen a la toxicidad. La microglía puede tener un rol activo en la pérdida de sinapsis mediante mecanismos de poda sináptica aberrante. Este proceso puede crear un círculo vicioso donde la neuroinflamación aumenta la patología proteica y viceversa. El alelo *APOE4* agrava este escenario al favorecer un fenotipo microglial más proinflamatorio, y parte de su perfil de riesgo podría derivar de esto y no solo de sus efectos directos sobre A β y tau (Colom-Cadena et al., 2020).

Un hallazgo particularmente intrigante es la hiperexcitabilidad neuronal en estados prodrómicos, que precede en meses o años a la deposición extensa de placas. Esta hiperactivación parece surgir de la convergencia de varias alteraciones tempranas: (1) desequilibrios en los niveles de A β y tau solubles (incluyendo la fosforilación temprana de tau, que incrementa la actividad theta hipocampal y favorece descargas epileptiformes); (2) perturbaciones del Ca²⁺ intracelular y sobreexpresión de canales de sodio; (3) disfunción de inhibición GABAérgica; (4) cambios en la señalización de las células gliales y neuroinflamación que amplifican la excitación; y (5) copatologías menos específicas del Alzheimer, como la α -sinucleína, que pueden intensificar el fenotipo hiperexcitatorio y epileptiforme. Todo ello se ve modulado por factores de riesgo genéticos como *APOE* ϵ 4 (Cope et al., 2022; Ribarič, 2023).

Estos mecanismos no actúan de forma aislada, sino que generan efectos en cascada sobre múltiples sistemas. Por ejemplo, el daño a los canales de cationes activados por hiperpolarización (HCN), fundamentales para la regulación de ritmos oscilatorios (Kazmierska-Grebowska et al., 2024). La interacción entre oligómeros proteicos, neuroinflamación y estrés oxidativo crea así un entorno de disfunción generalizada que afecta progresivamente a toda la red neuronal.

5.6.1.2. Solapamiento con otras patologías

La mayor parte de alteraciones electrofisiológicas descritas en esta revisión no son exclusivas del Alzheimer. Patrones similares, aunque con variaciones en magnitud, aparecen en la demencia vascular, frontotemporal y por cuerpos de Lewy durante sus fases de demencia o deterioro cognitivo leve (Giustiniani et al., 2022; Livinț Popa et al.,

2021; Torres-Simón et al., 2022). Esta convergencia sugiere que mecanismos distintos a A β y tau pueden generar disfunciones electrofisiológicas similares, los cuales podrían coexistir en pacientes con Alzheimer.

En una revisión sistemática de la que soy coautor (Torres-Simón et al., 2022) analizamos los biomarcadores electrofisiológicos de la demencia vascular y los comparamos con Alzheimer y casos mixtos. Los patrones resultaron sorprendentemente similares, lo que nos llevó a proponer que las disfunciones en las conexiones cortico-subcorticales, especialmente talamocorticales, podrían suponer un denominador común. Mientras que en el Alzheimer estas alteraciones parecen estar impulsadas principalmente por A β y tau, con especial impacto al sistema colinérgico, otros mecanismos, como las lesiones vasculares subcorticales, parecen tener la capacidad de generar un patrón de deterioro análogo incluso de forma independiente.

La realidad clínica es aún más compleja. Es frecuente que los pacientes con Alzheimer presenten también patología vascular, y que las lesiones vasculares propias de la demencia vascular induzcan aumentos localizados de especies de A β y tau alrededor de las zonas afectadas. Aunque la progresión temporal difiere entre las formas puras, la patología mixta Alzheimer-vascular es muy común, aunque frecuentemente infradiagnosticada.

Estos subrayan la importancia de considerar factores como el daño vascular al analizar las alteraciones que encontramos en el Alzheimer, incluso si no los consideramos causas primarias de la enfermedad en su concepción más clásica. La relación entre las alteraciones electrofisiológicas y estructurales encontradas en la literatura, como la atrofia cerebral, las alteraciones en materia blanca, el hipometabolismo y el propio daño vascular dan peso a esta interpretación.

Otras revisiones multi-demencia refuerzan esta visión convergente. Los mecanismos basales pueden variar (daño colinérgico, lesiones vasculares, desconexión estructural...), pero parecen confluir en la disrupción de redes cortico-subcorticales y cortico-corticales (Giustiniani et al., 2022; Livinț Popa et al., 2021).

5.6.1.3. Disfunción de sistemas de neurotransmisores

El deterioro de múltiples sistemas de neurotransmisores contribuye significativamente a las alteraciones electrofisiológicas. Estos sistemas (colinérgico, GABAérgico, noradrenérgico, glutamatérgico, dopaminérgico...) se deterioran tanto en el envejecimiento normal como en el patológico, pero con una severidad marcadamente mayor en el Alzheimer (Calvin-Dunn et al., 2025; Chaves-Coira et al., 2023; Maestú & Fernández, 2020). Explicar la relación concreta entre las alteraciones electrofisiológicas y cada uno de estos sistemas por separado es una tarea prácticamente imposible, ya que estos interactúan continuamente entre sí y con el resto de las afecciones y posibles causas. La disfunción conjunta de los sistemas de neurotransmisores contribuye al desbalance excitación/inhibición característico del Alzheimer (M. David & Malhotra, 2022).

El sistema colinérgico merece especial atención por su especial afectación en el Alzheimer. Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal sufren daños que, aunque influenciados por la senescencia celular propia del envejecimiento, se agravan dramáticamente en el Alzheimer. Este deterioro se manifiesta electrofisiológicamente como un aumento de ondas lentas, conexión respaldada por la reducción observada

con medicación colinérgica (Chaves-Coira et al., 2023). El alelo de riesgo *APOE* ε4 también tiene una influencia directa en el sistema colinérgico, reforzando la conexión (Maestú & Fernández, 2020).

La reducción de la transmisión sináptica inhibitoria GABAérgica en el prosencéfalo basal puede contribuir a una mayor actividad espontánea de las neuronas colinérgicas. El sistema realiza intentos de mecanismos compensatorios en un esfuerzo por mantener la funcionalidad a pesar de que las respuestas sinápticas generales de las neuronas se encuentren alteradas (Chaves-Coira et al., 2023). La disrupción GABAérgica podría ser uno de los impulsores tras el desbalance excitación/inhibición (Giustiniani et al., 2022). En modelos animales, *APOE*4 afecta a la sincronización de la red a través de alteraciones del sistema GABAérgico mediadas por tau y a la modulación de la actividad oscilatoria en mecanismos de memoria a través de SWRs ("*Sharp-Wave Ripples*") (Calvin-Dunn et al., 2025).

La reducción de la actividad del sistema noradrenérgico se asocia con actividad de mayor amplitud en bajas frecuencias. Una menor actividad noradrenérgica en el locus coeruleus se relaciona también con un decremento de la actividad noradrenérgica debido a la interacción funcional entre ambos sistemas (M. David & Malhotra, 2022).

5.6.1.4. Desequilibrio Excitación/Inhibición

La hiperexcitabilidad neuronal en estadios prodrómicos del Alzheimer se ha reportado tanto en modelos de laboratorio como en pacientes. En modelos animales se documenta una hiperactivación específica en neuronas hipocampales que precede a la aparición significativa de placas de Aβ. Los resultados obtenidos mediante electrofisiología y fMRI son consistentes con esta hiperactividad temprana, la cual puede afectar extensas redes cerebrales. La conexión entre esta hiperactividad neuronal y las alteraciones electrofisiológicas observadas ha sido validada mediante modelos computacionales, que apoyan la idea de que a hiperactividad neuronal temprana subyace al desbalance excitación/inhibición y la disfunción de redes a gran escala detectada electrofisiológicamente desde los estadios tempranos del Alzheimer (Alexandersen et al., 2023; Calvin-Dunn et al., 2025; Cope et al., 2022; Costanzo et al., 2024; Ribarič, 2023). Conforme progresa la enfermedad, esta hiperactividad evoluciona hacia una hipoexcitabilidad, que se traduce en una desconexión del sistema en su conjunto (Cope et al., 2022). Algunos autores interpretan esta progresión como un mecanismo sobrecompensatorio inicial que termina fracasando, mientras que otros lo interpretan como una manifestación perjudicial directamente asociada al desbalance de los distintos sistemas, y actividad espontánea de tipo epileptogénico (Calvin-Dunn et al., 2025; Cope et al., 2022).

El papel de los factores genéticos es evidente en los portadores de *APOE*4, que presentan una hiperexcitabilidad característica, con mayor actividad neuronal en la corteza entorrinal y el hipocampo (Cope et al., 2022).

La pérdida del balance excitación/inhibición provoca cambios en el cerebro a largo plazo, que pueden iniciar otras cascadas patológicas, como una reorganización del sistema GABAérgico, que trata de compensar el desbalance, activación inmune que lleva a neuroinflamación, y alteración de la modulación glial (Calvin-Dunn et al., 2025).

Todos estos sistemas interactúan entre sí, ofreciendo una ventana a la complejidad de la patología: las citoquinas inflamatorias afectan a los sistemas dopaminérgico y

colinérgico, y la alteración de estos sistemas tiene un impacto tanto en el balance excitatorio/inhibitorio E/I como en aumentar la neuroinflamación, todas ellas afectando a la actividad electrofisiológica ([Calvin-Dunn et al., 2025](#)).

5.6.1.5. Conexión entre alteraciones electrofisiológicas concretas y sistemas subyacentes

El enlentecimiento general del espectro de frecuencia y el aumento de potencia en ondas lentas se ha relacionado consistentemente con disfunciones en el sistema colinérgico ([Chaves-Coira et al., 2023](#); [Cope et al., 2022](#); [Giustiniani et al., 2022](#)). También se ha relacionado con el desbalance excitación/inhibición y la hiperexcitabilidad neuronal temprana ([Cope et al., 2022](#)), así como la disfunción en otros sistemas de neurotransmisores como el GABAérgico y el noradrenérgico ([Chaves-Coira et al., 2023](#); [M. David & Malhotra, 2022](#)) y la degeneración del córtex temporal medial y la corteza entorrinal ([Giustiniani et al., 2022](#)).

El hipocampo es fundamental en la sincronización de las redes cerebrales. En este proceso, las oscilaciones theta y gamma son cruciales para el procesamiento de información, el aprendizaje y la memoria, tanto en el propio hipocampo como en la corteza. Estas oscilaciones están moduladas por proyecciones colinérgicas del prosencéfalo basal. En este sentido, disminuciones en theta podrían asociarse a la disminución de activación del sistema colinérgico, mientras que aumentos podrían relacionarse con activación espontánea anormal de neuronas colinérgicas por fallos del sistema GABAérgico inhibitorio ([Casagrande et al., 2023](#); [Chaves-Coira et al., 2023](#)).

Considerando estos mecanismos, las alteraciones en la hiperactivación y el desbalance excitación/inhibición, que afectan especialmente al hipocampo, podrían estar también estrechamente relacionadas con estas disfunciones neuromoduladoras. En el contexto de la enfermedad de Alzheimer, las alteraciones observadas en el acoplamiento theta-gamma, un proceso íntimamente ligado al funcionamiento hipocampal, podrían tener una relación directa con estos mecanismos. Asimismo, estas alteraciones en el acoplamiento podrían tener una relación indirecta con otras disfunciones electrofisiológicas moduladas por el hipocampo, ya sea a través de este mismo acoplamiento o mediante otros procesos ([Cope et al., 2022](#)). En este sentido, el desbalance excitación/inhibición y el estado de hiperexcitabilidad neuronal general se ha propuesto como uno de los principales mecanismos tras las alteraciones en el espectro de frecuencia ([Babiloni et al., 2025](#)).

Los canales HCN son cruciales para la generación y selectividad de frecuencia de las oscilaciones theta, particularmente en neuronas piramidales hipocampales. Su disfunción podría ser un factor clave en las alteraciones theta observadas en el continuo del Alzheimer, tanto en reposo como en tareas cognitivas ([Kazmierska-Grebowska et al., 2024](#)).

La infusión de A β en el hipocampo de animales ha demostrado reducciones drásticas en proyecciones colinérgicas y glutamatérgicas, así como anomalías en el sistema GABAérgico y interrupciones del balance E/I, acompañadas de alteraciones de la frecuencia y potencia theta hipocampal. De forma interesante, distintas isoformas de A β parecen afectar a distintas poblaciones neuronales y sus ritmos asociados, ofreciendo estos ritmos una posible ventana a los mecanismos subyacentes de la enfermedad, si se consiguiesen aislar con suficiente precisión ([Calvin-Dunn et al., 2025](#)).

Las alteraciones en ondas lentas, que modulan la actividad oscilatoria cortical, también podrían explicar parte de las alteraciones en el espectro de frecuencias. Estas alteraciones se relacionan con disfunciones de la barrera hematoencefálica y la actividad epileptiforme. La hiperexcitabilidad neuronal en el hipocampo y las disfunciones en el sistema GABAérgico pueden generar desregulación en el sistema de ondas lentas, lo que a su vez parece afectar la eliminación de proteínas anómalas como el A β (Calvin-Dunn et al., 2025).

La reducción en potencia alfa, tanto en el envejecimiento normal como de manera mucho más incrementada en el Alzheimer, podría relacionarse con directamente con la disfunción de la modulación colinérgica (Costanzo et al., 2024) o con el deterioro de la actividad oscilatoria de los circuitos tálamo-corticales (Babiloni et al., 2021, 2025; Giustiniani et al., 2022; Maestú & Fernández, 2020; Pascarella et al., 2024; Torres-Simón et al., 2022), que podría tener un impacto especialmente perjudicial sobre los sistemas neurofisiológicos encargados de la regulación de la vigilancia (Babiloni et al., 2021, 2025). El deterioro de estos circuitos podría relacionarse con disfunciones en el sistema colinérgico (Pascarella et al., 2024) y con otras cosas, como las lesiones vasculares y la desconexión estructural cortico-subcortical (Giustiniani et al., 2022; Livit, Popa et al., 2021; Torres-Simón et al., 2022).

Las alteraciones en conectividad funcional sugieren mecanismos basales similares. Por un lado, el desbalance excitación/inhibición, que altera de forma importante la dinámica de la red. Por otro lado, el deterioro de la actividad oscilatoria de los circuitos talamocorticales y cortico-corticales en general. Estos mecanismos apoyan la interpretación del Alzheimer como un “síndrome de desconexión” (Babiloni et al., 2021, 2025; Buzi et al., 2023; Maestú & Fernández, 2020; Pascarella et al., 2024).

Sobre los resultados en entropía no hay resultados muy claros. La reducción en la complejidad general es consistente con la hipótesis del “síndrome de desconexión” progresivo, mientras que el aumento en escalas largas podría reflejar mecanismos compensatorios o desbalances en el sistema tras muerte neuronal o pérdidas sinápticas en un área específica (Zúñiga et al., 2024). Las alteraciones en entropía también podrían ser un reflejo de los desbalances excitación/inhibición de los circuitos neuronales (Simmatís et al., 2024). En todo caso, la mayor utilidad actual de los índices de entropía y complejidad está en su uso como biomarcadores en modelos, ya que los distintos índices se basan en distintas asunciones que llevan a potenciales interpretaciones contradictorias. Es necesario un esfuerzo metodológico para investigar no únicamente la fiabilidad de las métricas, sino también su interpretación biológica en el futuro (Averna et al., 2023; Zúñiga et al., 2024).

Los resultados encontrados respectivos a una mayor activación durante tareas cognitivas en etapas preclínicas de la enfermedad, como personas cognitivamente sanas positivas en PET-amiloide, podrían ser evidencia de la hiperexcitabilidad temprana y el desbalance excitación/inhibición, en cuyo caso se esperaría que progresivamente cambiaran a una menor activación conforme avancen en el continuo de la enfermedad. No obstante, las revisiones ponen de manifiesto la necesidad de realizar más estudios durante tareas cognitivas, incluyendo estudios longitudinales, en fases preclínicas y grupos de riesgo, para poder obtener resultados más consistentes y encontrar asociaciones que puedan ayudar a dilucidar los efectos causales y sacar conclusiones firmes al respecto (Casagrande et al., 2023; Cipriani et al., 2025; Wijaya

et al., 2023). Casagrande et al., (2023) explicita la importancia de realizar aproximaciones de análisis espectral de la señal en tiempo y frecuencia durante la tarea, en lugar de únicamente el análisis clásico de ERPs, dado que el Alzheimer afecta de distinta manera la actividad en distintas frecuencias. Los datos sobre alteraciones oscilatorias post-estímulo de los que disponemos podrían sugerir disfunciones en los circuitos parahipocampo-corticales y tálamo-corticales (Giustiniani et al., 2022; Pascarella et al., 2024). En los ERPs, las latencias prolongadas sugieren un enlentecimiento en el procesamiento de información, que podría deberse a deficiencias en la modulación colinérgica de las redes neuronales. La reducción de amplitud, por su parte, podría reflejar directamente el proceso de degeneración neuronal (Giustiniani et al., 2022).

5.6.2. Limitaciones

Esta revisión también revela limitaciones importantes en la literatura actual que deben considerarse. La diversidad metodológica, aunque enriquecedora desde una perspectiva científica, dificulta considerablemente las comparaciones directas y la realización de metaanálisis sistemáticos. Existe además un sesgo temporal evidente, con una investigación proporcionalmente limitada en fases preclínicas comparada con la abundante literatura en demencia establecida. La predominancia de diseños transversales sobre estudios longitudinales limita nuestra comprensión de las trayectorias individuales de cambio, aspecto crucial dado la naturaleza progresiva de la enfermedad. Finalmente, son relativamente escasos los estudios que combinan sistemáticamente múltiples métricas electrofisiológicas o las integran con otros biomarcadores en aproximaciones verdaderamente multimodales. Varias de las revisiones incluidas señalan limitaciones similares en la literatura (Costanzo et al., 2024; Ehteshamzad, 2024; Akbar et al., 2025).

A un nivel más específico, en base a las revisiones consultadas, hay distintos niveles que deben establecerse para la construcción de modelos robustos:

El primer nivel es la calidad del preprocesado de los datos, ya que factores externos como ruidos electromagnéticos o artefactos fisiológicos pueden comprometer significativamente la calidad de la señal. Este preprocesado debe ser detallado específicamente para garantizar su transparencia y replicabilidad, para conseguir llegar a una estandarización con los métodos que mejor funcionen.

El segundo nivel implica la selección óptima de métricas electrofisiológicas. Como se observa en la revisión, en general, las aproximaciones que integran múltiples tipos de medidas ofrecen los mejores resultados clasificatorios, sugiriendo que capturan aspectos complementarios de la fisiopatología del Alzheimer. No obstante, esta integración requiere cautela, no basta con incorporar indiscriminadamente todas las métricas disponibles, ya que el tamaño muestral típicamente limitado para el entrenamiento de los modelos conlleva un riesgo sustancial de sobreajuste ("overfitting"). Para esto, son muy importantes los estudios investigando métricas específicas entre distintos grupos, su relación con otros biomarcadores y su progresión temporal, además de para establecer una interpretación biológica.

El tercer nivel corresponde a la optimización de los modelos. El campo del aprendizaje automático evoluciona rápidamente, ofreciendo continuamente nuevos algoritmos que podrían mejorar aún más la precisión diagnóstica y predictiva. Existe un

gran desafío en identificar aquellos modelos que mejor se adapten a las características específicas de los datos electrofisiológicos y a los distintos escenarios clínicos del continuo del Alzheimer, y validar su eficacia.

Finalmente, para su aplicación multicéntrica, es necesario que se avance hacia una estandarización de los procedimientos aplicados. Para esto es muy importante que todos los procedimientos realizados en cada estudio sean explicados con detalle para garantizar replicabilidad, y que se realicen caracterizaciones detalladas de la actividad en distintas métricas para servir como línea de referencia entre distintos centros.

5.7. Conclusión del Estudio 1

Esta revisión demuestra que la electrofisiología no debe entenderse como un biomarcador único y definitivo del Alzheimer, sino como una herramienta rica y versátil para estudiar alteraciones neurales. Su fortaleza radica precisamente en esa complejidad: en la capacidad de capturar dinámicamente cómo el cerebro responde, o falla en responder, a demandas cognitivas cambiantes a lo largo del continuo patológico. Los patrones identificados, desde el enlentecimiento espectral hasta la pérdida de modulación dinámica, no son meras anomalías técnicas, sino reflejos directos de una red neural que va perdiendo progresivamente su capacidad de procesar información de manera flexible y eficiente.

Uno de los aspectos más relevantes que emerge de esta revisión es la trayectoria no lineal de las alteraciones electrofisiológicas. Diversas métricas apuntan a una fase inicial de hiperactivación que, con el avance de la enfermedad, da paso a una hipoactivación más pronunciada. Esta progresión bifásica podría reflejar manifestaciones tempranas del desequilibrio excitación-inhibición, y resulta particularmente relevante para interpretar hallazgos en poblaciones de riesgo, donde cabe esperar que los sujetos se sitúen en esas fases iniciales.

Otro hallazgo clave es el contraste entre el conocimiento acumulado en estado de reposo y durante tareas cognitivas. Mientras que fenómenos como el enlentecimiento espectral en reposo están ampliamente documentados y constituyen marcadores robustos, los patrones que se producen durante la ejecución de tareas permanecen menos explorados. Esto es especialmente evidente cuando se utilizan métricas más allá de los potenciales evocados tradicionales, como los análisis dinámicos de potencia y conectividad en tiempo-frecuencia. La escasez de estudios es aún más acusada en etapas preclínicas, tanto en poblaciones de riesgo como en individuos con biomarcadores positivos.

Esta revisión aporta una base sólida para los objetivos centrales de esta tesis, que se enfoca en individuos con alto riesgo genético y emplea un paradigma de memoria tipo DMS. La evidencia muestra que la actividad durante tareas cognitivas podría ser más sensible que durante estado de reposo para detectar alteraciones tempranas en fases preclínica, respaldando el enfoque metodológico adoptado en los estudios empíricos posteriores. En este contexto, la combinación de poblaciones en riesgo, paradigmas cognitivos específicos y análisis electrofisiológicos multidimensionales podría ofrecer una ventana única hacia los mecanismos más tempranos de la disfunción neural en el Alzheimer.

Capítulo 6. Estudio 2: Caracterización de la actividad MEG durante tarea DMS

6.1. Motivación del Estudio 2

La revisión presentada en el capítulo anterior ha establecido el potencial de las métricas electrofisiológicas en EEG y MEG como biomarcadores del Alzheimer. Durante la realización de tareas cognitivas emergen patrones específicos que se asocian con la enfermedad, incluso en estadios preclínicos. Sin embargo, cada estudio emplea paradigmas experimentales distintos y analiza diferentes combinaciones de métricas electrofisiológicas, lo que dificulta la comparación directa entre hallazgos. Más aún, no existe en la literatura una caracterización completa y sistemática de los patrones MEG en la tarea DMS con caras utilizada en esta tesis doctoral.

El segundo estudio de esta tesis proporciona esta caracterización sistemática, esencial para interpretar adecuadamente los resultados de los estudios posteriores y evaluar el potencial del paradigma y las métricas como biomarcadores. Analizo tres tipos de métricas fundamentales: campos evocados, potencia espectral y coherencia, investigando sus patrones específicos durante la codificación, el mantenimiento y la recuperación de las caras en memoria. Este enfoque se alinea directamente con el segundo objetivo de la tesis: caracterizar la actividad MEG durante la ejecución de la tarea DMS e identificar patrones relevantes para su potencial uso como biomarcadores.

Si bien este estudio presenta un trabajo exhaustivo, es importante precisar que algunos análisis se encuentran en una fase más avanzada que otros. Los resultados correspondientes a la potencia espectral están completos y ofrecen una visión detallada de las dinámicas oscilatorias en sensores y fuentes cerebrales. Los análisis de coherencia, sin embargo, se limitan al espacio de sensores y deben considerarse en proceso de desarrollo. La razón es puramente técnica: el cálculo de la coherencia tiempo-frecuencia en fuentes cerebrales conlleva desafíos computacionales significativos en los que continúo trabajando y que se detallan en la sección de métodos. Por este motivo, aún no he considerado enviar el trabajo a publicar.

He optado por presentar este estudio de caracterización al inicio de la sección experimental, aunque su desarrollo cronológico fue posterior a los estudios 4 y 5. Esta decisión responde a que los patrones neurofisiológicos aquí detallados constituyen el marco de referencia esencial para interpretar todos los análisis posteriores. Al presentar primero esta base exhaustiva, busco facilitar una comprensión más clara y coherente de la progresión de la investigación, ya que todos los estudios posteriores emplean la tarea y las métricas aquí caracterizadas.

Para mejorar la lectura y la conexión inmediata entre hallazgos y significado, he integrado la presentación de resultados con su discusión a lo largo del capítulo. Esta estructura, que se desvía del formato clásico de "Resultados y Discusión" por separado, permite una narrativa más fluida y una asimilación más directa de la información. El capítulo concluye con una síntesis de los principales hallazgos y sus implicaciones.

6.2. Introducción

La comprensión de los mecanismos neurales que subyacen a los procesos cognitivos complejos es uno de los grandes desafíos de la neurociencia. La MEG nos ofrece una herramienta privilegiada para investigar estos procesos: su alta resolución temporal permite analizar tanto la dinámica cerebral como el comportamiento oscilatorio en distintas frecuencias. En este contexto, caracterizar detalladamente la actividad cerebral durante tareas cognitivas específicas es fundamental, no solo para desentrañar los correlatos neurales de cada proceso implicado, sino también para establecer una base sólida que permita interpretar hallazgos más complejos y diferencias entre grupos.

Tradicionalmente, gran parte de la investigación en electrofisiología cognitiva se ha centrado en los potenciales o campos evocados. Estos componentes, aunque proporcionan información valiosa y están bien caracterizados para múltiples paradigmas, capturan solo una parte de la actividad cerebral. La actividad neuronal es inherentemente dinámica y oscilatoria, por lo que métricas capaces de abordar la dimensión tiempo-frecuencia, como la potencia espectral y la conectividad funcional, pueden revelar aspectos de esta dinámica que los potenciales o campos evocados simplemente no pueden capturar ([M. X. Cohen, 2014](#)).

Aunque su importancia está bien reconocida, estos análisis tiempo-frecuencia continúan siendo menos frecuentes en la literatura que los estudios de potenciales evocados, y, cuando se realizan, los tamaños muestrales suelen ser relativamente pequeños. Esta brecha es particularmente relevante cuando consideramos su potencial como biomarcadores en enfermedades como el Alzheimer, que presentan alteraciones específicas en distintas bandas de frecuencia ([Casagrande et al., 2023](#)). La situación complica aún más por la amplia diversidad de tareas cognitivas empleadas en la investigación, cada una de las cuales requeriría una caracterización neurofisiológica detallada para poder interpretar correctamente sus resultados.

Este estudio aborda esta necesidad mediante una caracterización exhaustiva de la actividad MEG durante una tarea DMS con estímulos faciales. Se explorarán tres dimensiones complementarias de la señal: campos evocados, potencia espectral en tiempo-frecuencia y coherencia en tiempo-frecuencia, examinando cómo cada una evoluciona durante la codificación, el mantenimiento y la recuperación de información.

Esta caracterización detallada tiene, en mi opinión, varias implicaciones importantes. En primer lugar, nos permite profundizar en la comprensión de los mecanismos neurofisiológicos que operan durante la tarea DMS con caras, revelando qué ocurre electrofisiológicamente en cada etapa del procesamiento. En segundo lugar, la documentación sistemática de estos patrones puede contribuir a una mayor estandarización de los hallazgos entre diferentes centros de investigación, facilitando la comparación de resultados y la construcción de conocimiento acumulativo. Por último, particularmente relevante para esta tesis, los perfiles electrofisiológicos aquí establecidos servirán como una referencia basal indispensable para los estudios subsiguientes, así como para el desarrollo futuro del proyecto marco e investigaciones que utilicen paradigmas similares.

6.3. Métodos

Los métodos generales de adquisición y procesamiento de la señal MEG, así como la reconstrucción de fuentes y la descripción de la tarea, se detallan en la sección de “Métodos” del capítulo 4 (Sección 4.2). A continuación, se especifican los procedimientos particulares para cada métrica analizada en este estudio.

La muestra utilizada consistió en 118 sujetos del proyecto marco. Esta muestra proviene de la cohorte total descrita en el capítulo 4 (Sección 4.2.1), excluyendo a aquellos participantes que carecían de: (1) caracterización genética completa, (2) imágenes de resonancia magnética estructural, o (3) datos MEG válidos en la tarea DMS para ambas evaluaciones longitudinales. Las características demográficas se presentan en la Tabla 6.3.1.

Número total	118*
Antecedentes familiares	
Con antecedentes	83 (70.3%)
Sin antecedentes	35 (29.7%)
APOE	
ε2ε2	0 (0.0%)
ε2ε3	7 (5.9%)
ε3ε3	68 (57.6%)
ε3ε4	38 (32.2%)
ε4ε4	4 (3.4%)
ε2ε4	1 (0.8%)
Sexo	
Mujer	79 (66.9%)
Hombre	37 (31.4%)
Edad (años)	58.67 ± 7.48
Ensayos válidos MEG	97.55 ± 19.28

Tabla 6.3.1. Datos demográficos de la muestra del Estudio 2

Los valores se presentan como N (Porcentaje) o como Media ± Desviación estándar. *Nota: La muestra para los análisis en el espacio de fuentes se redujo a n=117 debido a la exclusión de un participante por artefactos en su imagen de resonancia magnética.

6.3.1. Campos evocados (ERFs)

La primera métrica caracterizada en este trabajo fueron los campos evocados (ERFs, del inglés “*Event Related Fields*”). Aunque estos constituyen el primer conjunto de datos analizados, su presentación en este estudio será concisa y se centrará en ilustrar las respuestas neurales básicas evocadas por la tarea, confirmando así la efectividad del paradigma para generar actividad cortical robusta y observable.

He tomado la decisión de no profundizar exhaustivamente en los ERFs por dos razones principales. Primera, los potenciales evocados, su contraparte en EEG, ya han sido ampliamente caracterizados en la literatura científica para una gran variedad de paradigmas, por lo que un análisis pormenorizado aquí resultaría en cierta medida redundante. Segunda, aunque estudios posteriores de esta tesis retoman los ERFs, centrándose en la latencia del componente M100, la medición precisa y consistente de esta latencia a nivel individual presentó desafíos significativos, como se detallará en el Estudio 5. Esto refuerza mi decisión de no extender su análisis más allá de lo necesario para esta caracterización inicial y priorizar otras métricas en análisis posteriores.

Por estas razones, me limito a presentar los ERFs durante la totalidad de la tarea en dos niveles de análisis: a nivel de sensores y a nivel de fuentes, específicamente sobre la cisura calcarina, región donde se concentran los análisis de los estudios posteriores.

Los campos evocados se obtuvieron promediando las señales MEG de múltiples ensayos alineados temporalmente respecto al evento de interés. Para el procesamiento, apliqué un filtro de respuesta de impulso finito (FIR) en la banda de 1-30 Hz, para eliminar tanto derivas lentas y fluctuaciones DC como ruido de alta frecuencia, preservando así los componentes neurales de interés y mejorando la relación señal-ruido. Los datos abarcaron una ventana de 10 segundos, capturando la actividad desde 2 s antes de la primera cara hasta 2 s después de la segunda cara, lo que permite examinar la actividad neural a través de todas las fases relevantes de la tarea.

A nivel de sensores, implementé el análisis de Potencia de Campo Global (GFP, del inglés “*Global Field Power*”), una métrica que cuantifica la desviación estándar de la actividad a través de todos los sensores en cada punto temporal. El GFP proporciona una estimación robusta de la magnitud de la respuesta neural global y permite identificar los momentos de mayor activación cerebral global. Un aspecto valioso del GFP es su utilidad para comparar respuestas entre distintos participantes, ya que reduce la variabilidad topográfica individual a una única señal representativa.

A nivel de fuentes, centré el análisis en la cisura calcarina. Partiendo de los datos de fuentes reconstruidos mediante beamformer, identifiqué las áreas correspondientes a la cisura calcarina según el atlas anatómico AAL ([Tzourio-Mazoyer et al., 2002](#)). Promedíé la actividad de todos los vóxeles pertenecientes a esa región, realizando análisis separados para la cisura calcarina izquierda y derecha. Esta separación hemisférica facilita la comparación de la posible lateralización de las respuestas visuales ante los estímulos y ayuda a evitar la cancelación de actividad que podría ocurrir al promediar señales con polaridades opuestas. Para asegurar la consistencia en la polaridad de las señales durante el promediado entre sujetos, evalué el signo de la respuesta promedio en la ventana temporal del M100 para cada fuente y multipliqué la señal por dicho signo. Este procedimiento garantiza que los picos principales mantengan una polaridad positiva uniforme en todos los participantes.

6.3.2. Potencia espectral en tiempo-frecuencia

El análisis de la potencia espectral en tiempo-frecuencia es especialmente valioso para este trabajo, ya que ofrece una caracterización más rica y dinámica de la actividad neural que otros análisis convencionales. Aunque existen numerosos estudios sobre potencia durante tareas, estos tradicionalmente han sido menos frecuentes que los centrados en potenciales o campos evocados. Además, muchas investigaciones no implementan una descomposición completa en pasos de tiempo-frecuencia, sino que se limitan a analizar la potencia dentro de bandas de frecuencia clásicas predefinidas. Esta aproximación tradicional tiene limitaciones importantes: estas bandas pueden no corresponder exactamente con la actividad neural específica de cada proceso cognitivo, y la frecuencia dominante de dicha actividad puede fluctuar a lo largo del tiempo. El análisis tiempo-frecuencia que implemento aquí está diseñado para capturar esta complejidad, revelando patrones detallados de la actividad neural simultáneamente en ambas dimensiones, temporal y espectral ([M. X. Cohen, 2014](#)).

Para caracterizar esta dinámica oscilatoria durante la tarea, analicé la misma ventana de 10 segundos utilizada para el análisis de campos evocados. La transformación tiempo-frecuencia se realizó mediante wavelet Morlet gaussiana de 7 ciclos, buscando un equilibrio entre resolución temporal y espectral a lo largo del espectro (M. X. Cohen, 2014).

La resolución de este método no es constante, sino que depende de la frecuencia analizada (Tabla 6.3.2), siguiendo el principio de incertidumbre tiempo-frecuencia (M. X. Cohen, 2014). Para cuantificar con precisión este compromiso entre resolución temporal y espectral, la métrica más común es el Ancho Total a la Mitad del Máximo (FWHM, del inglés “*Full Width at Half Maximum*”). El FWHM representa el ancho de la wavelet medido en el punto donde su amplitud cae a la mitad de su valor máximo en el dominio temporal (FWHM_t) y el ancho de banda efectivo en el dominio de la frecuencia (FWHM_f), proporcionando una medida intuitiva y directa de la resolución en cada dimensión (M. X. Cohen, 2019).

Frecuencia (Hz)	Resolución temporal (FWHM _t)	Resolución espectral (FWHM _f)
2 Hz	1.311 s	0.67 Hz
4 Hz	0.656 s	1.35 Hz
8 Hz	0.328 s	2.69 Hz
12 Hz	0.219 s	4.04 Hz
20 Hz	0.131 s	6.73 Hz
30 Hz	0.087 s	10.09 Hz
45 Hz	0.058 s	15.14 Hz

Tabla 6.3.2. Resolución temporal y espectral de wavelet de 7 ciclos

La resolución para cada punto de frecuencia se cuantifica mediante el Ancho Total a la Mitad del Máximo (FWHM) en los dominios temporal (FWHM_t) y espectral (FWHM_f).

A los datos originales, muestreados a 1 kHz, se les aplicó la transformación de tiempo frecuencia con pasos temporales de 10 ms y pasos espectrales de 1 Hz, cubriendo un rango de 2-45 Hz. El corte inferior de 2 Hz se eligió porque las componentes más lentas suelen incluir artefactos biológicos (movimientos oculares, actividad galvánica...) y porque la resolución temporal de la wavelet decrece rápidamente, volviéndola poco informativa para el análisis. El corte superior de 45 Hz es la práctica habitual en nuestro laboratorio para evitar la fuerte contaminación por la red eléctrica a 50 Hz (frecuencia de la corriente alterna en España). Aunque esto impide analizar la banda gamma alta, el nivel de ruido en esas frecuencias dificulta una limpieza fiable y aumentaría el riesgo de artefactos residuales.

Esta metodología se implementó tanto en el espacio de sensores como reconstruido en el espacio de fuentes, permitiendo examinar la actividad oscilatoria desde dos perspectivas complementarias. La potencia resultante se calculó y analizó de dos formas: como potencia absoluta, que refleja la magnitud directa de la actividad oscilatoria en cada punto tiempo-frecuencia sin corrección por línea base; y como potencia relativa, expresada como un porcentaje de cambio respecto a un periodo de línea base pre-estímulo, lo que facilita la identificación de las modulaciones inducidas por la tarea.

6.3.3. Coherencia en tiempo-frecuencia

Como complemento al análisis de potencia, decidí caracterizar también la conectividad funcional mediante coherencia, aplicando igualmente una aproximación en el dominio tiempo-frecuencia. Este tipo de análisis es aún menos común que en el caso de la potencia, principalmente por la mayor complejidad computacional que implica y la elevada dimensionalidad de los datos resultantes (señal de cada sensor/fuente, con cada sensor/fuente, en cada frecuencia y en cada punto temporal). Sin embargo, este enfoque ofrece ventajas significativas: permite observar cómo evoluciona dinámicamente la sincronización entre regiones a lo largo del tiempo y en distintas frecuencias simultáneamente. Esta perspectiva integral captura patrones de conectividad que podrían pasar desapercibidos con métodos más tradicionales, como aquellos limitados a bandas de frecuencia específicas o a ventanas temporales fijas.

Para implementar este análisis, primero realicé la descomposición tiempo-frecuencia utilizando los mismos parámetros de la wavelet Morlet gaussiana de 7 ciclos empleados en el análisis de potencia, aunque ajusté los pasos temporales a 20 ms en lugar de 10 ms para reducir la carga computacional. Para cuantificar la coherencia, calculé para cada par de magnetómetros el espectro cruzado y los auto-espectros correspondientes en cada uno de estos pasos de tiempo-frecuencia. La coherencia se obtuvo como el cuadrado del valor absoluto del espectro cruzado, normalizado por el producto de los espectros de potencia individuales. Este cálculo se efectuó para cada ensayo y los resultados se promediaron entre todos los ensayos válidos de cada participante.

Con el objetivo de facilitar la interpretación de estos complejos resultados y reducir su dimensionalidad, calculé la "strength" o fuerza de coherencia para cada sensor, definida como el valor medio de coherencia entre un sensor determinado y todos los demás. Esta métrica simplifica la visualización y el análisis de los datos, al tiempo que conserva información relevante sobre el grado de conectividad global de cada sensor en cada paso de tiempo-frecuencia. Al igual que con la potencia, la coherencia se calculó tanto en términos absolutos como relativos, esta última corregida mediante un periodo de línea base pre-estímulo.

El análisis de la coherencia reconstruida en el espacio de fuentes corticales, aunque de gran interés para una localización más precisa de las interacciones, representa un reto metodológico y computacional considerable. La alta dimensionalidad de los datos de tiempo-frecuencia hace que el cálculo de la coherencia, incluso a nivel de sensores, lleve al límite las capacidades computacionales de las que dispongo. Para hacer viable este análisis en sensores, implementé un método que optimiza el procesamiento realizando los cálculos independientemente para cada paso de frecuencia e integrando posteriormente los resultados. Aún con esta optimización, el cálculo de la coherencia para todos los sujetos requiere varios días de procesamiento. Actualmente estoy desarrollando una estrategia similar para abordar el cálculo en el espacio de fuentes, que implicaría procesar de manera independiente los datos no solo por frecuencia, sino también por pequeños segmentos temporales. Sin embargo, no he logrado completar esta implementación dentro del plazo establecido para la finalización de esta tesis, por lo que esta extensión queda como una importante línea de trabajo futuro.

Una consideración metodológica adicional, inherente a los análisis de conectividad como la coherencia, es el potencial problema de la conducción de volumen o "leakage",

ya explicado en el capítulo sobre fundamentos de la electrofisiología. Planeo abordar esta cuestión exhaustivamente una vez que los análisis de coherencia en el espacio de fuentes estén implementados. La estrategia incluirá un examen detallado de los patrones de conectividad emergentes, observando si los incrementos de coherencia se manifiestan predominantemente entre regiones cerebrales anatómicamente próximas o si también involucran conexiones a más larga distancia. Además, realizaré una caracterización complementaria utilizando métricas de conectividad diseñadas específicamente para ser robustas a los efectos de la conducción de volumen, como la parte imaginaria de la coherencia. A pesar de esta limitación potencial, decidí comenzar con la coherencia clásica, dado que, como se documenta en la revisión de literatura previa, es la métrica de conectividad funcional más consistentemente utilizada en los estudios electrofisiológicos sobre la enfermedad de Alzheimer. Por ello, me parece importante caracterizarla detalladamente antes de explorar otras métricas.

6.3.4. Análisis estadísticos

Para evaluar la significación estadística de las modulaciones en la potencia y coherencia en relación con la actividad basal, implementé un análisis basado en la cuantificación directa de estos cambios. Este enfoque permite determinar qué patrones oscilatorios están significativamente asociados con la ejecución de la tarea, distinguiéndolos de fluctuaciones aleatorias.

Para cada participante y para cada métrica, calculé las puntuaciones de diferencia para cada paso tiempo-frecuencia dentro de la ventana de análisis, restando el promedio de la actividad registrada en la línea base para cada frecuencia. Una vez obtenidas las puntuaciones de diferencia individuales para todos los sujetos, apliqué pruebas *t* para una muestra ("*one-sample t-tests*") de forma independiente en cada uno de los pasos tiempo-frecuencia. Estas pruebas evaluaron sistemáticamente la hipótesis nula de que la media poblacional de estas diferencias era igual a cero, es decir, que no existía una modulación significativa de la actividad oscilatoria en ese punto específico con respecto a la línea base. Este procedimiento generó un mapa de valores *t* para cada métrica, donde cada valor *t* indica tanto la magnitud como la dirección del cambio promedio en la actividad.

Dada la alta dimensionalidad de los análisis tiempo-frecuencia, que implican la realización de miles de pruebas estadísticas simultáneas (una por cada paso tiempo-frecuencia), es indispensable abordar el problema de las múltiples comparaciones para controlar la tasa de errores de Tipo I. Para ello, implementé un procedimiento de corrección basado en FDR (del inglés "*False Discovery Rate*"). Consideré estadísticamente significativos aquellos pasos tiempo-frecuencia con valores *p* corregidos menores a 0.05. Esta aproximación estadística rigurosa nos permite identificar con confianza los patrones oscilatorios genuinamente modulados durante las diferentes fases de la tarea DMS.

Los análisis fueron implementados usando MATLAB R2021b y el paquete Fieldtrip.

6.3.5. Resumen de parámetros metodológicos

La Tabla 6.3.3 resume los parámetros específicos de análisis aplicados en este estudio de caracterización, mientras que el resumen de los parámetros generales de adquisición y procesamiento se presentaron en el capítulo 4 (Sección 4.2.5.5).

Categoría	Parámetro	Especificación
Diseño	Ventana Temporal Global	10 segundos (de -2s pre-primera cara a +2s post-segunda cara)
Campos Evocados (ERFs)	Filtro de Análisis	1 - 30 Hz (FIR)
	Métrica (Sensores)	Potencia de Campo Global (GFP)
	Región de Interés (Fuentes)	Cisura calcarina (bilateral)
Tiempo-Frecuencia	Transformación T-F	Wavelet Morlet (7 ciclos)
	Rango de Frecuencias	2 - 45 Hz (pasos de 1 Hz)
	Pasos Temporales	Pasos de 10 ms (Potencia) Pasos de 20 ms (Coherencia)
	Línea Base (Baseline)*	-6.45 s a -6.15 s (intervalo pre-primera cara)*
	Tipo de Normalización*	Cambio porcentual (%) relativo a la línea base*
	Métrica Conectividad	Strength de la coherencia de magnitud al cuadrado (MSC)

Tabla 6.3.3. Resumen de parámetros para la caracterización de la tarea DMS.
*Nota: Los parámetros de línea base se explican en detalle en la sección 6.5.2. Se incluyen aquí como referencia rápida.

6.4. Campos evocados (ERFs)

Para comenzar el análisis de la dinámica neural asociada a la tarea, presento la GFP de la actividad evocada promediada en nuestra muestra de 118 participantes en el espacio de sensores (Figura 6.4.1).

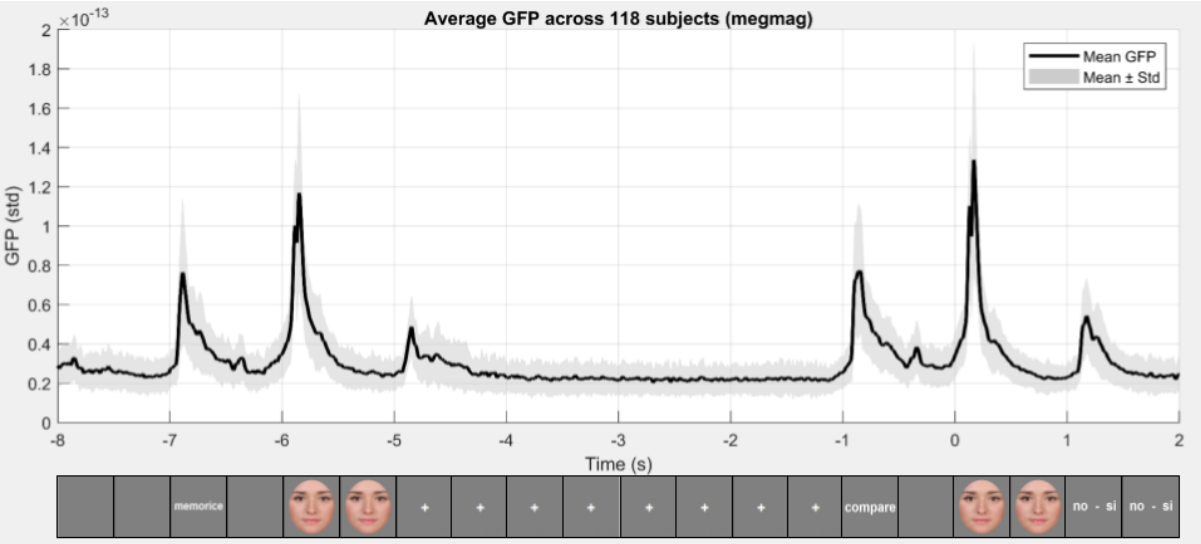


Figura 6.4.1. GFP promedio de sensores
Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS (n=118). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Magnitud GFP (std). Línea negra: Media muestral. Área sombreada: Desviación típica. Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

La GFP revela la respuesta neuronal evocada por la presentación de cada estímulo visual. Los picos de actividad más prominentes emergen consistentemente alrededor de 100 ms tras la aparición de cada estímulo, correspondiendo a la conocida respuesta visual temprana M100. Estos picos iniciales se extienden durante varios cientos de milisegundos, reflejando el procesamiento visual sostenido de la información presentada.

Un hallazgo destacable es que la respuesta neuronal es notablemente más intensa ante la presentación de las caras en comparación con las palabras, observación que concuerda con la literatura previa sobre la especialización del sistema visual para el procesamiento de rostros (J. Liu et al., 2005). También se observa activación, de menor intensidad, durante la presentación de la cruz de fijación que marca el inicio del periodo de mantenimiento y durante la aparición de las opciones de respuesta "no-sí".

Como complemento a este análisis global en sensores, la Figura 6.4.2 muestra los ERFs reconstruidos a nivel de fuentes corticales, específicamente en la cisura calcarina. Esta aproximación nos permite examinar la actividad neural en su origen anatómico.

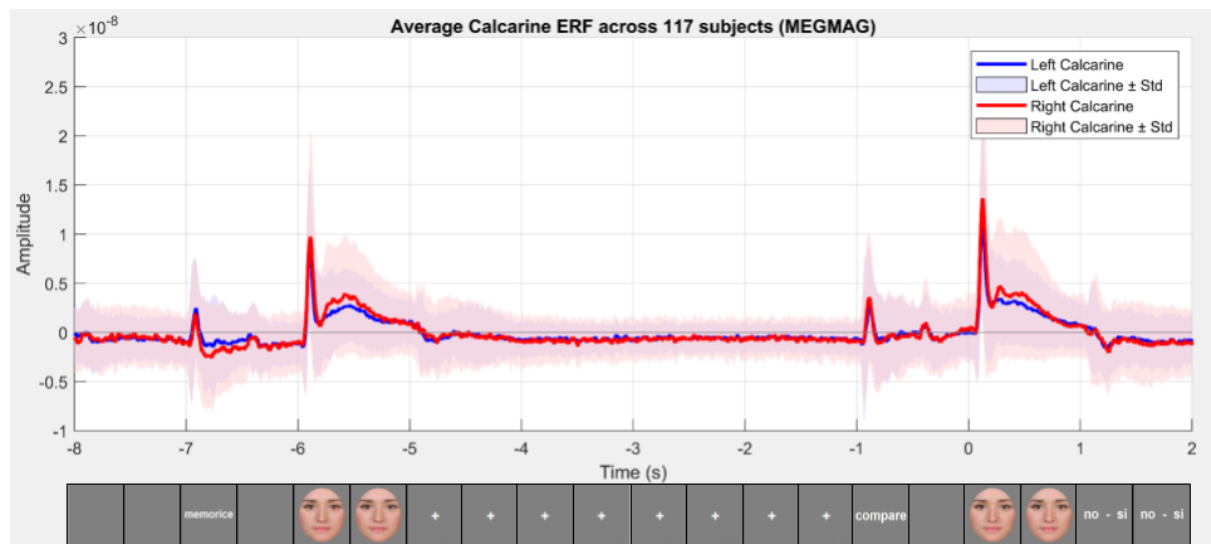


Figura 6.4.2. ERFs promedio en cisura calcarina

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS (n=117). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Magnitud ERF. Línea azul: Media muestral calcarina izquierda. Línea roja: Media muestral calcarina derecha. Área sombreada de cada color: Desviación típica. Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

En la cisura calcarina, los resultados confirman la temporalidad de las respuestas observadas en la GFP. Sin embargo, a diferencia del GFP, que solo refleja la magnitud absoluta de la actividad, el análisis en el espacio de fuentes conserva parte de la información sobre la polaridad de la señal, incluso después del procedimiento de uniformización aplicado para el promediado grupal. Esta preservación de la polaridad puede explicar algunas de las diferencias sutiles en la morfología de las ondas comparadas con la GFP, aunque los picos principales continúan manifestándose en latencias similares.

Un hallazgo particularmente relevante que emerge al analizar los hemisferios por separado es una aparente lateralización: la cisura calcarina derecha parece generar ERFs de mayor amplitud en respuesta a los estímulos faciales, efecto especialmente notable en los componentes más tardíos de la respuesta. Por el contrario, esta diferencia no se observa ante la presentación de las palabras, donde incluso podría insinuarse mayor activación en el hemisferio izquierdo para la primera palabra. Esta tendencia hacia una mayor implicación del hemisferio derecho en el procesamiento de caras es consistente con la especialización hemisférica reportada en la literatura (Haeger et al., 2021; Lesinger et al., 2023).

6.5. Potencia en tiempo-frecuencia: sensores

6.5.1. Potencia absoluta en espacio de sensores

Tras el análisis de los campos evocados, examino ahora la dinámica oscilatoria mediante análisis en el dominio tiempo-frecuencia. Presento primero la representación tiempo-frecuencia (TFR) de la potencia espectral promediada entre todos los sensores para la muestra de 118 participantes, sin aplicar corrección por línea base (Figura 6.5.1).

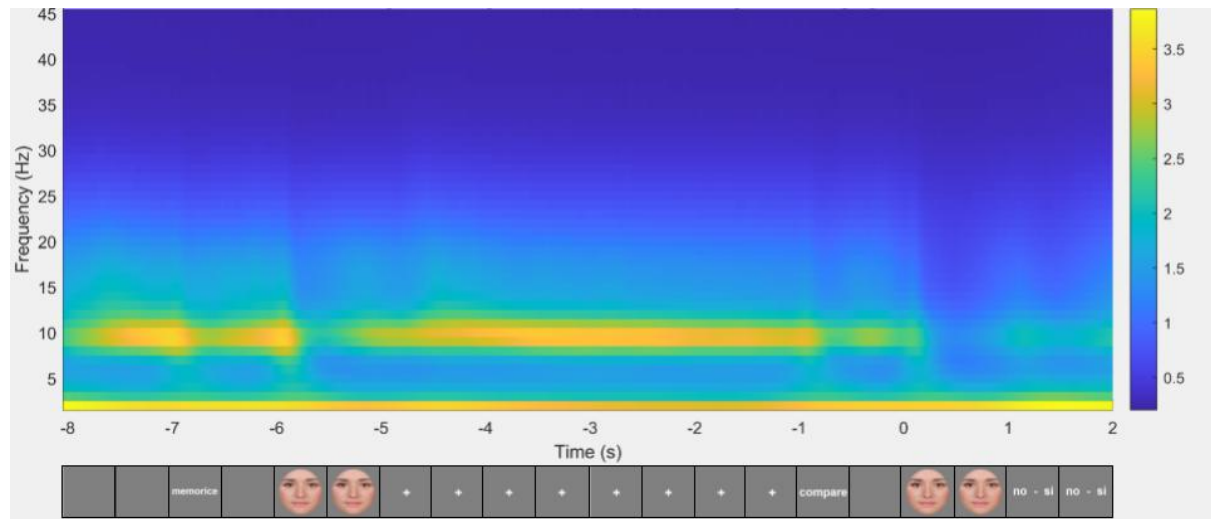


Figura 6.5.1. Potencia absoluta TFR promedio de sensores

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS ($n=118$). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Potencia absoluta (rango de 10^{-24} T²/Hz). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Al examinar esta TFR de potencia absoluta, destaca una banda horizontal de actividad de alta potencia (en amarillo intenso) que domina el espectro entre 8 y 12 Hz. Esta actividad corresponde al ritmo alfa canónico que, como es esperable sin corrección por línea base, persiste a lo largo de todo el periodo analizado, aunque se atenúa en intervalos específicos relacionados con la presentación de estímulos ([Klimesch, 2012](#)). Además de este pico alfa dominante, se observan otros dos patrones relevantes: 1) actividad de alta potencia en la banda delta (centrada en 2 Hz), que podría estar relacionada con la componente aperiódica $1/f$ del espectro ([Donoghue, Haller, et al., 2020](#)); y 2) una actividad de menor intensidad que se extiende a través de las bandas theta y beta (aproximadamente 3-25 Hz).

La prominencia de estas oscilaciones, especialmente el ritmo alfa, es un reflejo de la actividad cerebral de fondo que está presente independientemente de la tarea específica que se esté realizando. Esta representación inicial confirma la presencia de los ritmos cerebrales esperados en nuestra muestra, con una distribución espectral típica para registros MEG en estado de vigilia. Sin embargo, la intensidad de esta actividad basal dificulta la visualización clara de las modulaciones dinámicas relacionadas específicamente con los diferentes eventos de la tarea ([M. X. Cohen, 2014](#)). Por tanto, para aislar y destacar los cambios inducidos por los estímulos y procesos cognitivos de la tarea DMS, es necesario aplicar una corrección de línea base. Los resultados de esta corrección, que resaltan las modulaciones transitorias de la actividad oscilatoria directamente vinculadas al procesamiento, se presentan en la siguiente sección.

6.5.2. Potencia relativa a línea base en espacio de sensores

6.5.2.1. Elección de línea base

La selección de un intervalo de línea base adecuado es fundamental para aislar las modulaciones de potencia relacionadas específicamente con la tarea. Un buen intervalo debe representar un estado neural "neutro" o de reposo relativo, sin actividad evocada o inducida por los estímulos de interés. Para este análisis, evalué tres posibles periodos que no contenían presentación de estímulos.

Alternativa 1 (Periodo previo a la señal "memorice"): Mi candidato inicial fue el periodo de 1s previo a la señal "memorice", que se presenta al inicio de cada ensayo (aunque, a partir del segundo ensayo, aparece después de la señal "siguiente" del ensayo previo). Sin embargo, decidí descartar esta opción al observar actividad oscilatoria considerable y muy variable entre sujetos, frecuentemente manifestada como activaciones intensas en frecuencias alfa-beta. Dado que esta actividad no era evidente en la representación promediada de los ERFs, es probable que se trate de actividad inducida más que evocada. Este patrón podría reflejar contaminación residual del procesamiento del ensayo anterior, ya que este intervalo ocurre apenas 750ms después de la respuesta motora previa. Podría indicar un fenómeno de aumento de potencia que sigue a la actividad motora, de tipo PMBR (del inglés "*Post-Movement Beta Rebound*"). El PMBR es una resincronización intensa de oscilaciones beta (15-30 Hz) que típicamente ocurre entre 0.5 y 1.5 segundos después de finalizar un movimiento, pudiendo persistir más tiempo según la tarea motora (Fry et al., 2016).

Alternativa 2 (Periodo previo a la segunda cara): También consideré el periodo de 500ms previo a la presentación de la segunda cara, tras la señal "compare". Este intervalo, aunque presenta menos actividad que el primero, tiene otros problemas. Se encuentra entre la presentación de las dos caras, por lo que forma parte de la fase de mantenimiento de la memoria. Además, podría contener actividad preparatoria o anticipatoria relacionada con la inminente tarea de comparación y respuesta.

Alternativa 3 (Periodo previo a la primera cara): Finalmente, opté por el periodo de 500ms previo a la presentación de la primera cara, que sigue a la señal "memorice". Para intentar minimizar posibles efectos de borde derivados de la resolución temporal limitada del TFR, así como el intervalo de 100 milisegundos inmediatamente anterior a la presentación del estímulo, donde podrían manifestarse efectos anticipatorios, decidí acotar este intervalo a 300 milisegundos entre -6.45 y -6.15s, en lugar de utilizar el intervalo completo entre -6.5 y -6s. Aunque este intervalo tampoco es perfecto, ya que es relativamente breve y podría presentar también algún efecto anticipatorio y de borde con respecto a la presentación de la primera cara, la inspección empírica de los datos reveló que mostraba menos actividad oscilatoria diferencial que las otras alternativas. Crucialmente, esta línea base permite visualizar claramente los patrones de cambio en tiempo-frecuencia esperados asociados a cada fase cognitiva de interés.

6.5.2.2. Tarea completa

Al aplicar una corrección de cambio relativo porcentual utilizando el intervalo de línea base seleccionado, la representación tiempo-frecuencia (Figura 6.5.2) revela con nitidez las modulaciones de potencia espectral específicamente relacionadas con los eventos de la tarea DMS. Esta normalización permite observar tanto los aumentos (ERS) como las disminuciones (ERD) de potencia en respuesta a los diferentes estímulos y procesos

cognitivos. Aunque en la literatura de MEG es más frecuente el uso de dB log-ratio, opté por la representación en cambio porcentual por considerar que tiene mayor interpretabilidad intuitiva, ya que ambas medidas son equivalentes y es posible transformar directamente entre ellas.

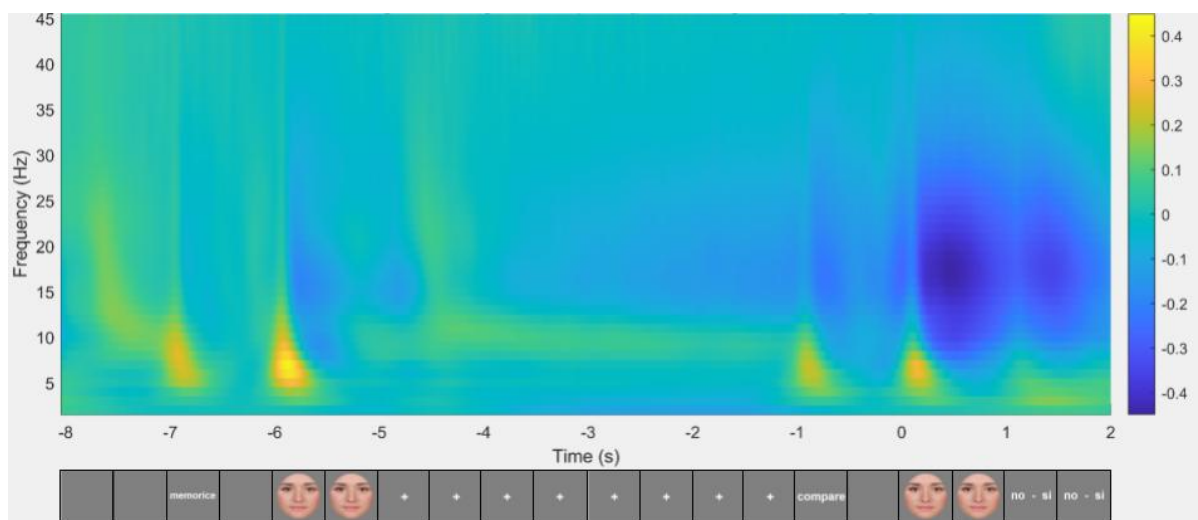


Figura 6.5.2. Potencia relativa TFR promedio de sensores

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS (n=118). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

En esta representación corregida se observan los patrones oscilatorios característicos ante estímulos visuales: una ERS intensa centrado en theta seguido de ERD en alfa y beta (Mazaheri & Picton, 2005). Estos patrones no son homogéneos, sino que cada fase de la tarea presenta una morfología y magnitud de modulación distintiva. Además de las respuestas principales a los estímulos, también se aprecia una ERS en alfa durante el mantenimiento, así como una ERD intensa en beta previa y durante la respuesta motora.

Resultados estadísticos: Los análisis de las diferencias con la línea base a lo largo de toda la ventana temporal revelan que el 76.7% de todos los pasos de tiempo-frecuencia analizados presentan diferencias significativas ($p < 0.05$, tras corrección por FDR). De estos pasos con cambios significativos, el 83.6% corresponden a ERD, mientras que el 16.4% corresponden a ERS. Como es visualmente evidente en la Figura 6.5.2, las diferencias fueron particularmente pronunciadas en los patrones de ERS y ERD directamente observables. Sin embargo, también se detectó una disminución estadísticamente significativa en la mayor parte del espectro tiempo-frecuencia, incluso en aquellas regiones donde la magnitud de dicha disminución no es tan prominente en la representación gráfica, lo que explica el alto porcentaje de cambios significativos correspondientes a ERD.

Esta caracterización global de los cambios de potencia proporciona una visión integral de la dinámica oscilatoria que se despliega a lo largo de toda la tarea. Para profundizar en la comprensión de estas complejas modulaciones y sus posibles correlatos funcionales, en las siguientes secciones examinaré con mayor detalle la actividad específica de cada una de las fases principales de la tarea.

6.5.2.3. Fase de codificación

Durante la fase de codificación, analizada en detalle alrededor de la presentación de la primera cara (Figura 6.5.3), se observan varios patrones de modulación oscilatoria característicos que se desarrollan en una secuencia temporal definida.

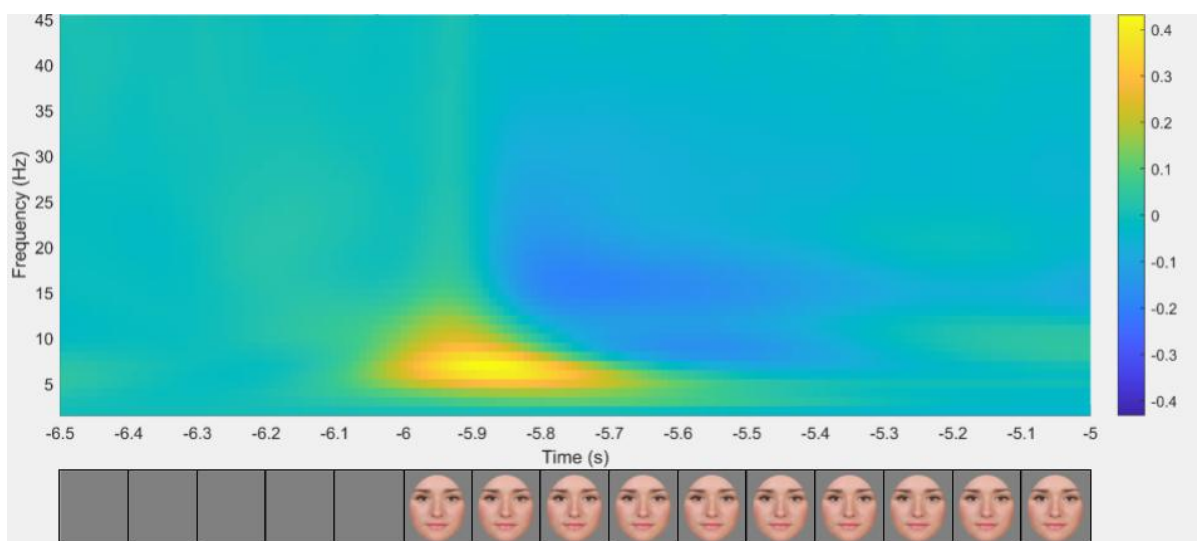


Figura 6.5.3. Potencia TFR promedio de sensores - Codificación

Representación a lo largo de la fase de codificación (n=118). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

ERS theta: El patrón más prominente es un incremento de potencia que emerge inmediatamente tras la presentación del estímulo. Aunque visualmente puede parecer que comienza ligeramente antes, es necesario tener en cuenta el suavizado temporal inherente al análisis tiempo-frecuencia, especialmente notable en frecuencias bajas. Esta respuesta alcanza su máxima intensidad entre 100-200 ms post-estímulo (-5.9s a -5.8s) en frecuencias theta (~4-8 Hz), aunque se extiende a un rango más amplio (3-15 Hz) y persiste unos 400ms. Su componente de menor frecuencia (theta baja) se mantiene más tiempo, hasta ~600-700 ms post-estímulo. Este tipo de activación es consistente con la ERS theta ampliamente reportada en la literatura, que se ha relacionado tanto con funciones perceptivas y atencionales como con la codificación activa en memoria de trabajo (Spadone et al., 2021).

ERD alfa/beta: Tras a esta sincronización inicial, se desarrolla una ERD en las bandas alfa y beta (~8-25 Hz). Esta reducción de potencia alcanza su máxima intensidad entre ~200-700 ms post-estímulo, solapándose con la ERS theta, pero extendiéndose más tiempo. Esta desactivación es consistente con las ERD en alfa y beta mencionadas en la literatura, aunque la separación entre los efectos en alfa y beta no es totalmente clara en esta representación. Funcionalmente, la ERD en alfa se asocia con procesos de atención selectiva e inhibición, mientras que la ERD en beta facilita funciones cognitivas que requieren una interrupción del estado previo (Spadone et al., 2021).

Activación de amplio espectro inicial: También se aprecia una activación de amplio espectro muy breve que afecta a casi todas las frecuencias analizadas (aprox. 3-45 Hz) durante los primeros 100ms tras la presentación del estímulo (-6.0s a -5.9s). Este fenómeno, con apariencia casi vertical en el TFR, podría reflejar componentes sensoriales evocados tempranos y agudos, como la M100, que por su naturaleza transitoria distribuyen energía a través de múltiples bandas de frecuencia.

Transición hacia el periodo de mantenimiento: Hacia el final del intervalo presentado (aprox. -5.2s a -5.0s), se observa una transición gradual hacia el periodo de mantenimiento. La ERD en alfa/beta comienza a atenuarse mientras emerge una leve ERS específicamente en la banda alfa (8-12 Hz). Esta actividad alfa se intensifica posteriormente, convirtiéndose en el patrón dominante de la fase de mantenimiento.

Resultados estadísticos: Los análisis de las diferencias con la línea base durante el segundo en el que se presenta la primera cara muestran que el 85.2% de todos los pasos de tiempo-frecuencia analizados presentan diferencias significativas ($p < 0.05$, tras corrección por FDR). De estos pasos significativos, el 91.9% corresponden a ERD, mientras que solo el 8.1% corresponden a ERS. Esta aparente discrepancia con la prominencia visual de la ERS theta se explica porque, aunque la ERS en theta es intensa y claramente significativa, la mayor parte del espectro de frecuencias muestra patrones de ERD, de menor intensidad, pero estadísticamente significativos.

6.5.2.4. Fase de recuperación

La fase de recuperación (Figura 6.5.4) presenta patrones oscilatorios con similitudes a los de la codificación, dado que involucra la presentación del mismo tipo de estímulo facial. Sin embargo, debido a los distintos procesos cognitivos implicados, la magnitud y extensión de estas modulaciones difieren notablemente.

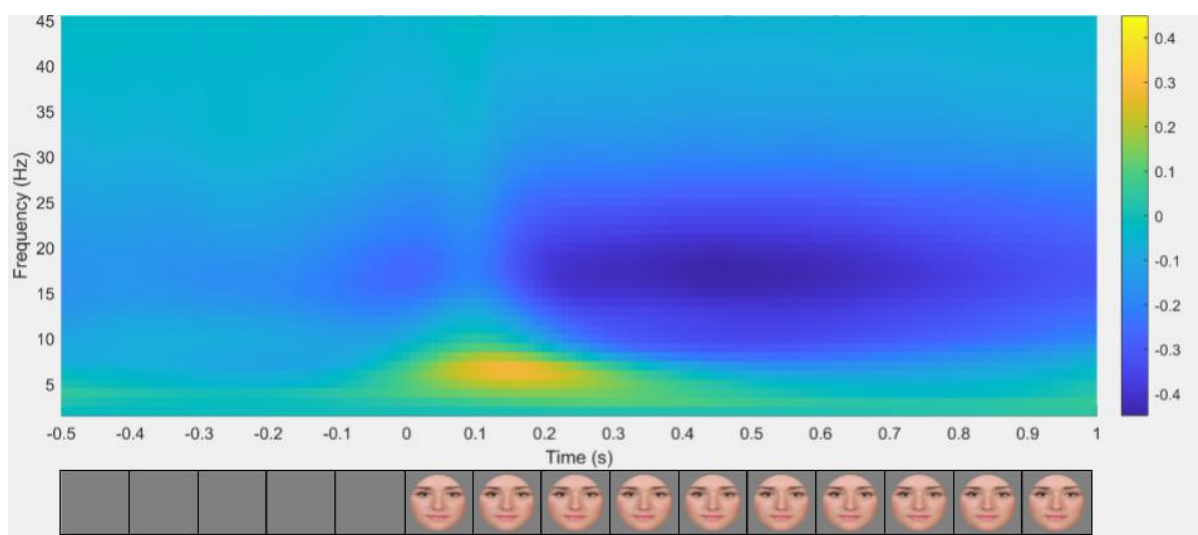


Figura 6.5.4. Potencia TFR promedio de sensores - Recuperación

Representación a lo largo de la fase de recuperación ($n=118$). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

ERS theta: La presentación de la cara induce una ERS en frecuencias y rangos temporales similares a los de la fase de codificación. Sin embargo, la intensidad de este efecto parece menor que durante la codificación, lo que podría reflejar diferencias en los procesos atencionales o cognitivos entre ambas fases. En la literatura, además del papel en la percepción, atención, y codificación activa, se ha atribuido a la ERS theta una función en el reconocimiento y la detección de novedad ([Spadone et al., 2021](#)).

ERD alfa/beta: Tras la ERS temprana, se desarrolla una ERD muy intensa (azul oscuro) en las bandas alfa y beta (~8-30Hz). Esta ERD es más pronunciada que la observada durante la codificación y constituye la característica dominante de esta fase. Comienza aproximadamente a los 200 ms post-estímulo, se intensifica rápidamente y persiste durante todo el intervalo analizado. Esta marcada supresión de potencia es consistente con la literatura, donde la ERD alfa se vincula al control cognitivo y la toma de decisiones

(cruciales para la tarea de reconocimiento), y la ERD beta a la preparación de la respuesta motora inminente (Spadone et al., 2021).

Resultados estadísticos: Los análisis de las diferencias con la línea base durante el segundo en el que se presenta la segunda cara muestran que el 93.1% de todos los pasos de tiempo-frecuencia analizados presentan diferencias significativas ($p < 0.05$, tras corrección por FDR). De estos pasos significativos, el 97.4% corresponden a ERD, mientras que el 2.6% corresponden a ERS.

6.5.2.5. Fase de mantenimiento

La Figura 6.5.5 muestra la actividad tiempo-frecuencia durante el periodo de mantenimiento de la tarea DMS, correspondiente al intervalo de 4 segundos entre -5s (final de la codificación) y -1s (señal "compare"). Para visualizar adecuadamente las modulaciones durante esta fase, la escala de color está ajustada entre -0.15 y 0.15, un rango más estrecho que el utilizado en las figuras de codificación y recuperación (-0.4 a 0.4), que se puede apreciar en la barra de color de la figura. Este ajuste permite apreciar cambios de menor magnitud que de otro modo pasarían desapercibidos.

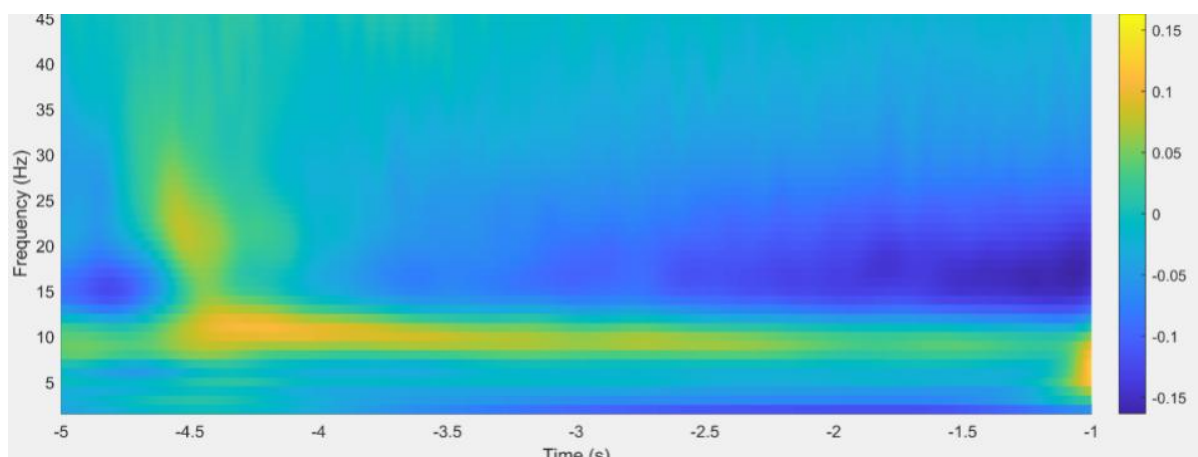


Figura 6.5.5. Potencia TFR promedio de sensores - Mantenimiento

Representación a lo largo de la fase de mantenimiento ($n=118$). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s).

ERS alfa sostenida: El patrón más destacado es una ERS sostenida a lo largo de casi todo el intervalo, localizado en la banda alfa (~8-12 Hz). Esta activación es más intensa aproximadamente entre -4.5s (500ms tras finalizar la presentación de la cara de codificación) y -2.0s, disminuyendo gradualmente conforme avanza el periodo. Esta ERS alfa durante el mantenimiento aparece en la literatura durante tareas de memoria de trabajo, asociada tanto con mecanismos de inhibición activa de información irrelevante como con el mantenimiento de representaciones sensoriales (Jensen et al., 2002; Tuladhar et al., 2007; Wianda & Ross, 2019). Otros estudios, sin embargo, encuentran ERD alfa durante el mantenimiento (van Ede et al., 2017; N. Zhao & Liu, 2025). Estos patrones distintos podrían asociarse a diferencias metodológicas, ya que algunos de los estudios que encuentran ERD utilizan estado de reposo con ojos cerrados (que presenta mayor potencia alfa), o a diferencias en la tarea cognitiva.

ERD beta sostenida: Simultáneamente, aparece una ERD en la banda beta (~13-30 Hz), también sostenida durante el mantenimiento. Este patrón sigue una trayectoria temporal opuesta a la ERS alfa: comienza sutilmente en -4s (1 segundo después de la presentación del estímulo de codificación) y aumenta progresivamente hasta alcanzar su máxima intensidad justo antes de la presentación de la señal "compare" (alrededor

de -1s), mientras la ERS alfa disminuye. Esta disociación temporal entre ambos ritmos sugiere mecanismos complementarios durante el mantenimiento, posiblemente reflejando el sostenimiento activo de la información (alfa) junto con un estado de preparación o alerta creciente (beta) para la inminente fase de comparación.

Evento transitorio post-codificación: Se aprecia un breve incremento de potencia (ERS, amarillo) entre -4.7s y -4.2s que abarca desde theta hasta gamma. Aunque este fenómeno no está comúnmente descrito en la literatura, podría reflejar procesos de consolidación de la información recién codificada o un rebote neural tras la ERD de la fase de codificación. A diferencia de la activación de amplio espectro en la codificación y recuperación, esta activación no parece relacionarse con la actividad en los ERFs.

ERD beta temprana: Precediendo al evento transitorio, se observa una ERD en beta (~13-22Hz) que podría representar la continuación de la ERD asociada a la codificación.

ERS theta tardío: En los últimos 100ms aparece una ERS theta, probablemente relacionada con el procesamiento de la palabra "compare". Su inicio previo al estímulo podría atribuirse a la resolución temporal limitada del análisis tiempo-frecuencia.

Resultados estadísticos: Los análisis de las diferencias con la línea base durante los cuatro segundos de mantenimiento muestran que el 73.6% de todos los pasos de tiempo-frecuencia analizados presentan diferencias significativas ($p < 0.05$, tras corrección por FDR). De estos pasos con cambios significativos, el 92.2% corresponden a ERD, mientras que el 7.8% corresponden a ERS.

6.6. Potencia en tiempo-frecuencia: fuentes cerebrales

Tras caracterizar los patrones generales en el espacio de sensores, el siguiente paso es examinar la actividad reconstruida en fuentes cerebrales. Este análisis es fundamental, ya que distintas áreas del cerebro pueden participar de forma diferencial en los procesos perceptivos, atencionales y cognitivos de la tarea. La Figura 6.6.1 presenta el TFR de la potencia espectral promediada entre todas las fuentes corticales.

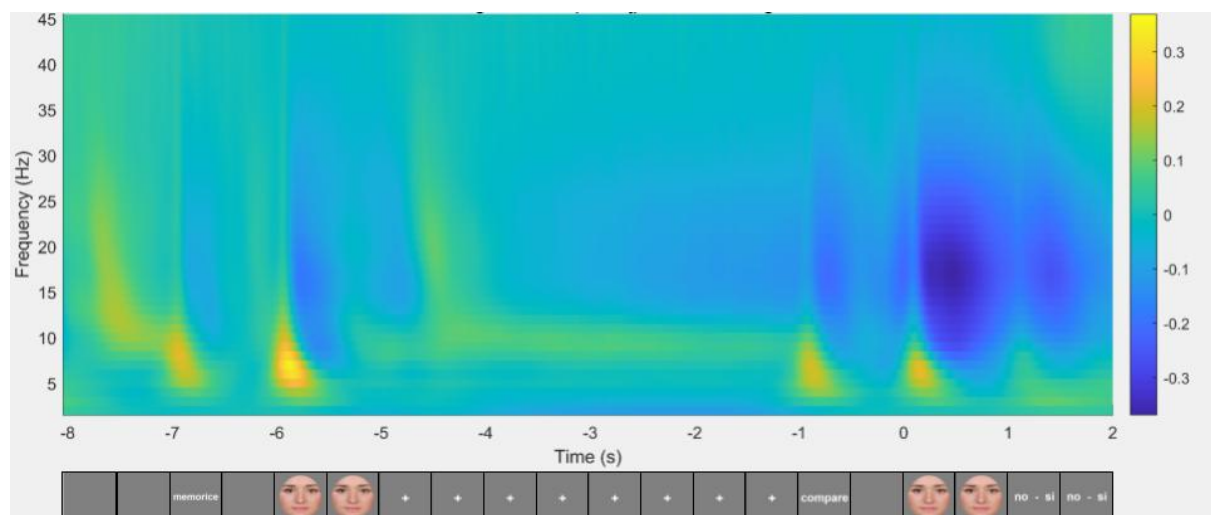


Figura 6.6.1. Potencia TFR promedio de fuentes cerebrales

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS en la media de todas las fuentes cerebrales ($n=117$). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Como era de esperar, la Figura 6.6.1 muestra que al promediar toda la actividad entre fuentes se obtiene un TFR muy similar al observado en espacio de sensores. Esta

concordancia entre ambos espacios de análisis sugiere consistencia en los datos y puede considerarse una señal preliminar positiva con respecto a la validez del procedimiento de reconstrucción de fuentes empleado.

Resultados estadísticos: Los análisis de las diferencias con la línea base para esta actividad promediada en todas las fuentes revelan un patrón general similar al observado en el espacio de sensores. El 72.2% de todos los pasos de tiempo-frecuencia analizados presentan diferencias significativas ($p < 0.05$, tras corrección por FDR). De estos pasos con cambios significativos, el 76.7% corresponden a ERD, mientras que el 23.3% corresponden a ERS. La Figura 6.6.2 muestra una representación gráfica de los mapas t y los pasos de tiempo-frecuencia con cambios significativos. Presento esta figura específica como ilustración principal del procedimiento estadístico visual, ya que el análisis promediado en el espacio de fuentes ofrece una representación robusta y clara de las modulaciones inducidas por la tarea. Aunque generé mapas análogos para otros análisis presentados en este estudio (incluyendo los análisis previos en el espacio de sensores y los análisis regionales en fuentes que se detallan a continuación), decidí no incluirlos todos para mantener la concisión del texto.

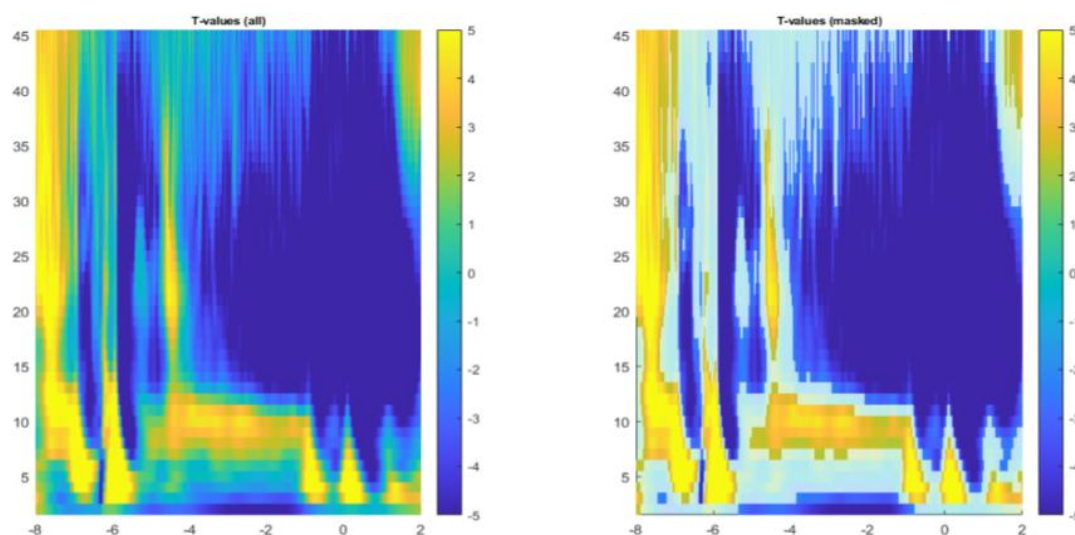


Figura 6.6.2. Análisis estadístico de las modulaciones de potencia TFR

(A) Mapa de valores t que comparan la potencia en cada paso tiempo-frecuencia con la actividad de línea base (-6.45 s a -6.15 s) para el promedio entre todas las fuentes corticales ($n=117$). (B) Mismo mapa, pero con una máscara para mostrar únicamente los pasos tiempo-frecuencia que muestran una modulación de potencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$, corregido por FDR). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valor t .

Sin embargo, el interés principal de trasladar el análisis al espacio de fuentes radica precisamente en la posibilidad de ir más allá de este promedio global para examinar cada región por separado y analizar los patrones diferenciales que emergen.

Para este análisis descriptivo regional, seguiré un enfoque basado en la anatomía cerebral, examinando las principales divisiones corticales: Occipital, Temporal, Parietal/Central, Frontal y Límbica (Cíngulo). Dentro de cada una de estas divisiones, también analizaré con mayor detalle áreas funcionales específicas de particular interés (como el córtex visual primario o los giros fusiformes) y estructuras relevantes para el estudio del Alzheimer (como hipocampo, región parahipocampal y amígdala). Esta estrategia permitirá caracterizar patrones electrofisiológicos regionales que puedan ser útiles para los análisis comparativos que se presentarán en capítulos posteriores.

6.6.1. Regiones occipitales

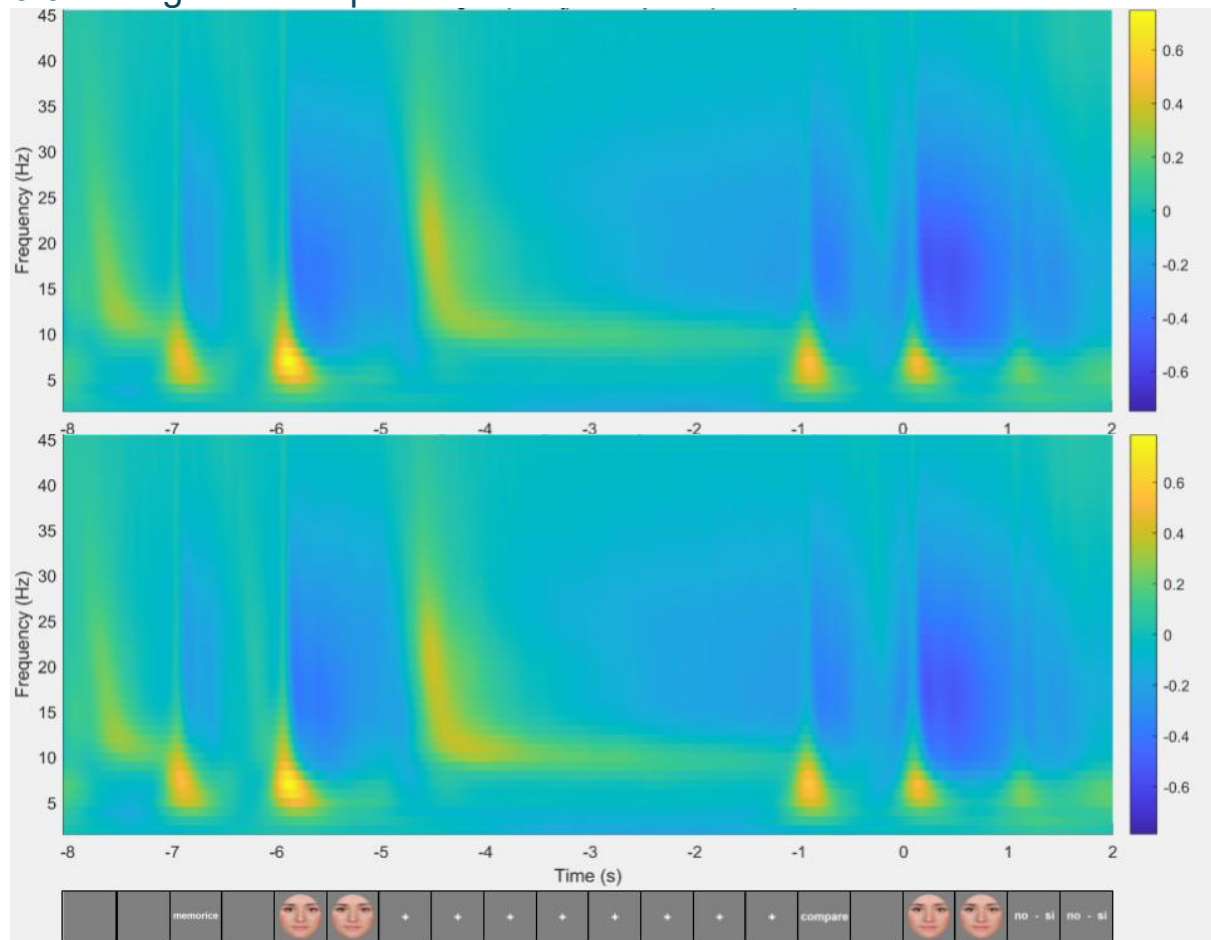


Figura 6.6.3. Potencia TFR promedio en regiones occipitales y visuales primarias

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS ($n=117$). (A) Regiones Occipitales: Áreas AAL 43-54. (B) Córtex Visual Primario: Áreas AAL 43-44. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

La actividad en las regiones occipitales (Figura 6.6.3A) presenta los cambios de potencia más intensos entre las regiones analizadas, con máximos que alcanzan ~60% respecto a línea base. Esto explica por qué los patrones occipitales dominan la actividad global promediada entre las fuentes y son, por tanto, muy similares a la actividad promedio. El córtex visual primario (Figura 6.6.3B) muestra patrones muy similares.

Además de las esperables respuestas intensas a los estímulos visuales, destaca la actividad oscilatoria observada en fases sin estimulación visual directa. Tanto en la región occipital general como en el córtex visual primario se observa una intensa ERS alfa durante el periodo de mantenimiento y una activación transitoria de amplio espectro post-codificación. Estos resultados sugieren que las áreas visuales primarias no se limitan al procesamiento perceptivo, sino que también participan en el mantenimiento.

Es importante considerar que la escala de color varía entre las representaciones de las diferentes regiones para optimizar la visualización de los patrones específicos. Esta adaptación puede crear impresiones engañosas sobre la intensidad relativa de ciertos efectos al comparar visualmente entre figuras. Por ejemplo, la actividad alfa durante el mantenimiento en las regiones occipitales, que en la Figura 6.6.3 aparece en tonos menos intensos, equivale en magnitud a la actividad máxima observada en regiones con cambios del ~30-40%, donde se representa con colores más saturados. La escala de color de cada figura puede consultarse en la barra de color correspondiente.

6.6.2. Regiones temporales

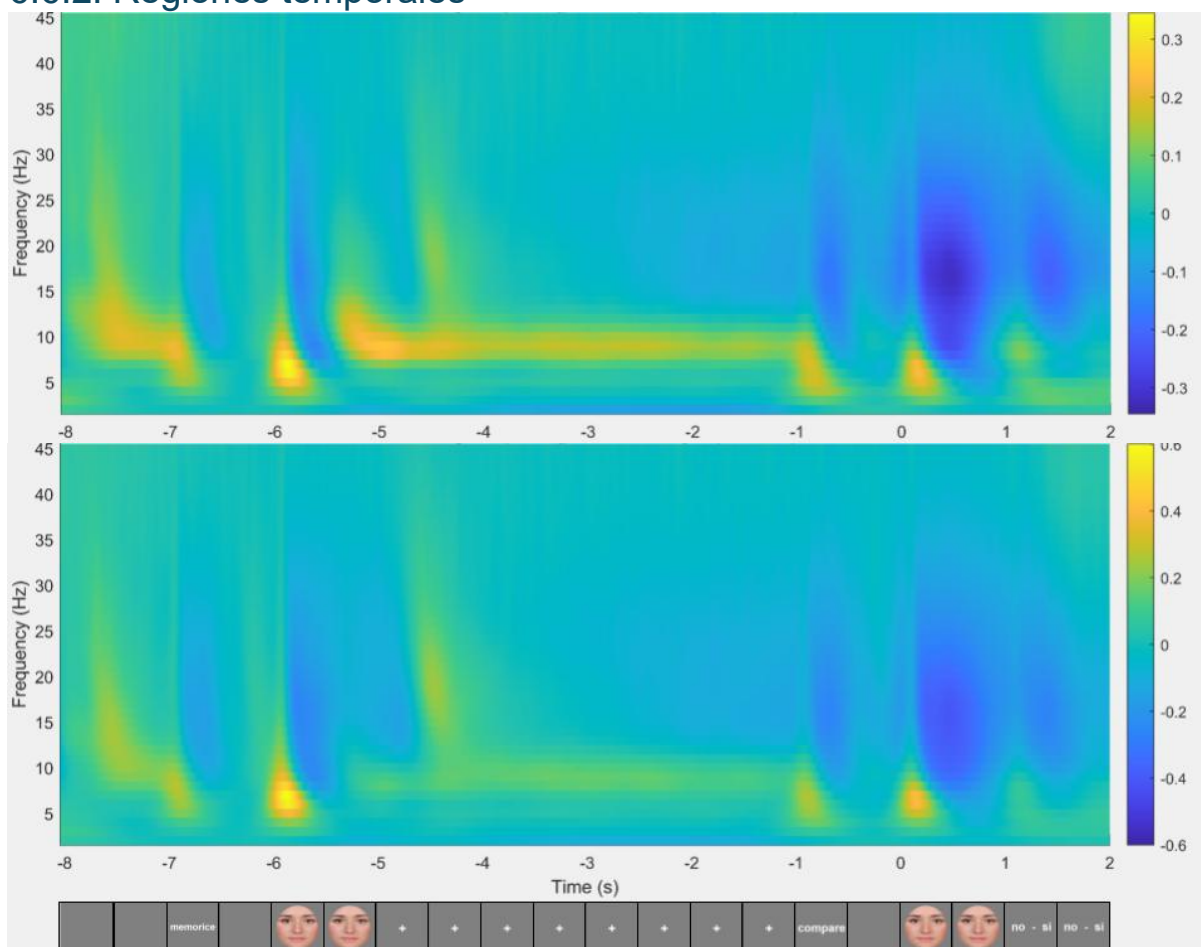


Figura 6.6.4. Potencia TFR promedio en regiones temporales y giros fusiformes
Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS (n=117). (A) Regiones Temporales: Áreas AAL 55-56,79-90. (B) Giros Fusiformes: Áreas AAL 55-56. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Las regiones temporales (Figura 6.6.4A) presentan cambios de potencia de menor magnitud que las regiones occipitales (máximos de ~30% vs. ~60% en occipitales). Los patrones característicos de ERS theta y ERD alfa/beta post-estímulo están presentes, aunque atenuados comparados con las áreas occipitales. En contraste, la ERS alfa durante el mantenimiento alcanza una intensidad comparable a la de su propia ERS theta post-estímulo, sugiriendo una participación activa en procesos de retención. Además, emerge otro patrón distintivo: una ERS en alfa y beta baja que se inicia al final de la codificación y se extiende hasta fusionarse con la actividad alfa sostenida del mantenimiento. Las regiones occipitales no solo carecen de este patrón, sino que exhiben ERD en estos mismos intervalos.

Dentro del lóbulo temporal, los giros fusiformes (Figura 6.6.4B) merecen especial atención por su rol en el procesamiento visual de caras. La magnitud de sus cambios de potencia alcanza máximos de ~60%, equiparables a los de las regiones occipitales, principalmente durante la ERS theta asociada a la presentación facial. Su especialización funcional se evidencia también en una mayor activación ante caras que ante palabras, selectividad que parece menos intensa en las regiones occipitales. Durante el mantenimiento, su actividad se asemeja a la de otras regiones temporales, diferenciándose de las occipitales por su activación tras la codificación.

Las estructuras temporales mediales profundas (hipocampo, región parahipocampal y amígdala) fueron analizadas de forma separada (Figura 6.6.5) tanto por sus funciones diferenciadas como por consideraciones metodológicas. Los resultados deben interpretarse con prudencia y confirmarse con registros intracraneales en el futuro, ya que, como se explica en el capítulo 3, la captación de señal MEG desde estas estructuras plantea desafíos debido a su configuración neuronal y su localización profunda. A pesar de esto, al analizarlas emergen patrones consistentes con la tarea que justifican su análisis, especialmente dada su relevancia en el estudio del Alzheimer.

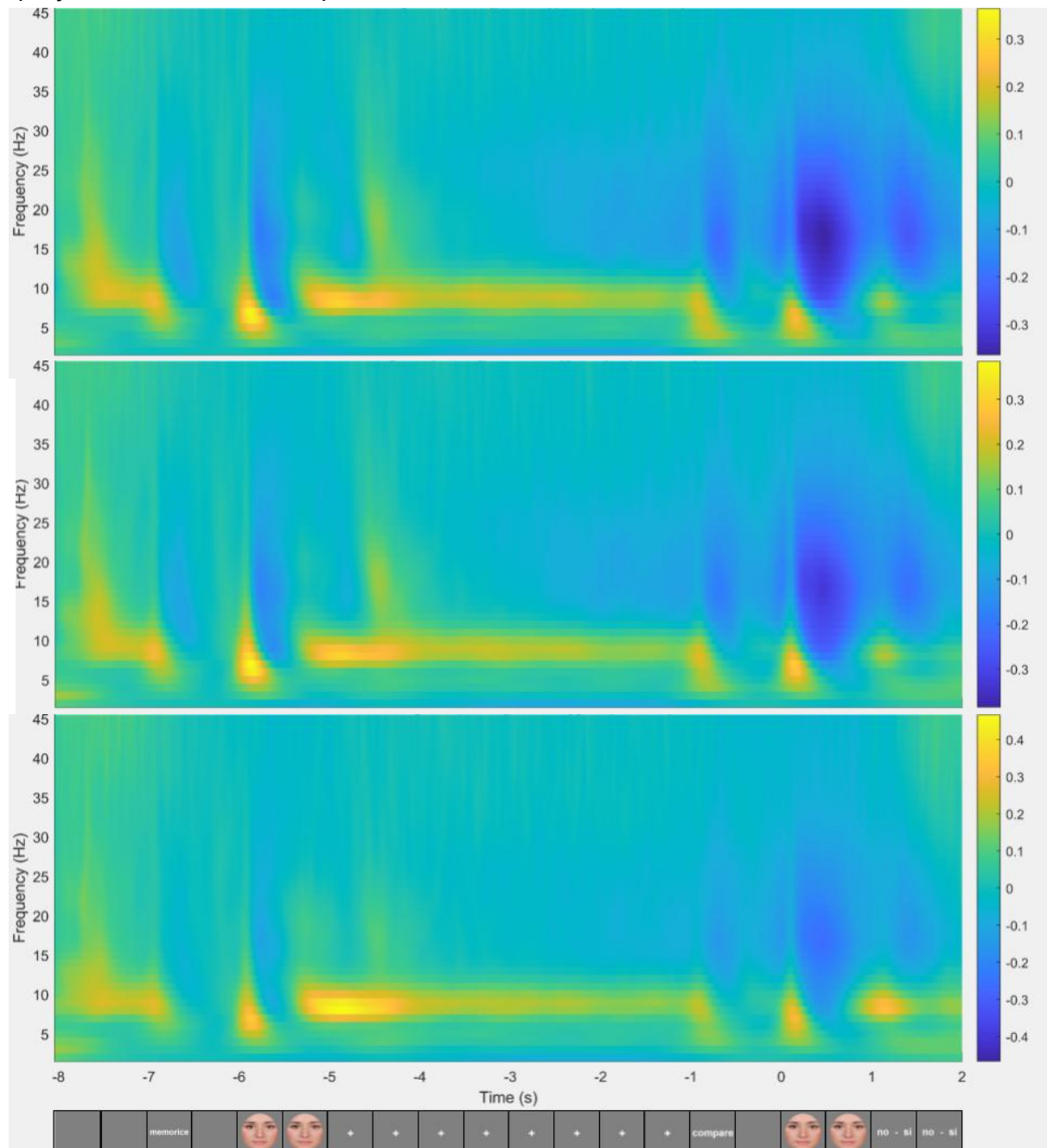


Figura 6.6.5. Potencia TFR promedio en hipocampo, parahipocampo y amígdala

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS (n=117). (A) Hipocampo: Áreas AAL 37-38. (B) Regiones parahipocampales: Áreas AAL 39-40. (C) Amígdala: Áreas AAL 41-42. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Estas estructuras temporales mediales muestran patrones similares a otras regiones temporales, pero con una ERS alfa más intensa durante el periodo de transición entre la codificación y el mantenimiento. Esta activación es evidente en las tres regiones, pero

destaca particularmente en la amígdala (Figura 6.6.5C), que presenta cambios máximos de ~40% y exhibe una ERS alfa que supera en intensidad a su ERS theta post-estímulo.

6.6.3. Regiones parietales y centrales

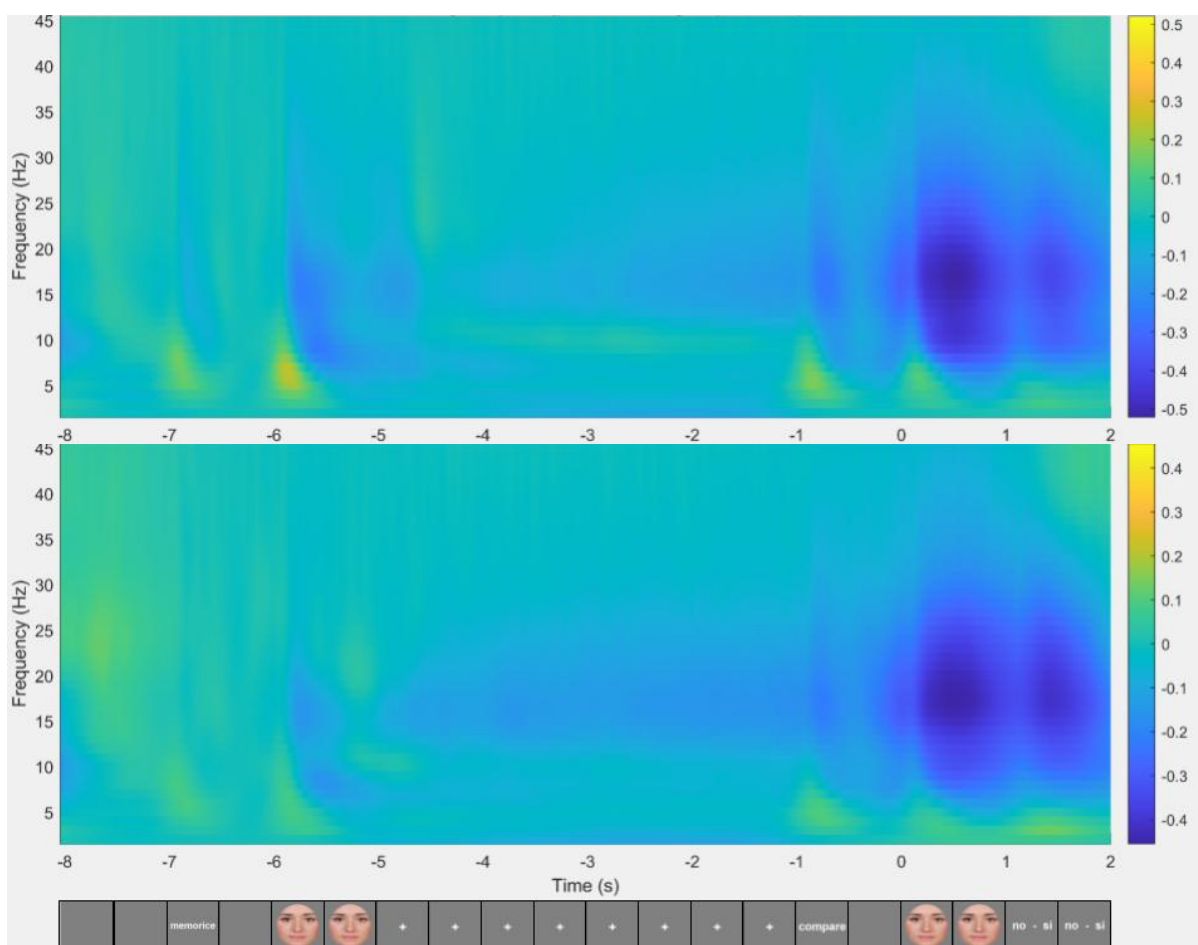


Figura 6.6.6. Potencia TFR promedio en regiones parietales y centrales
Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS (n=117). (A) Regiones Parietales: Áreas AAL 59-68. (B) Regiones Centrales: Áreas AAL 1-2,57-58,19-20,69-70. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

En este análisis, se examinaron por separado las regiones puramente parietales y las regiones centrales sensoriomotoras, aunque ambas muestran patrones generales similares (Figura 6.6.6). Estas regiones presentan cambios de potencia de magnitud considerable: máximos de ~50% en zonas parietales y ~40% en zonas centrales. A diferencia de las áreas occipitales y temporales previamente analizadas, estos cambios se concentran principalmente en la ERD alfa/beta, especialmente durante las fases de recuperación y la respuesta motora, mientras que la ERS theta es menor. Durante el mantenimiento, la ERS alfa es prácticamente inexistente, aunque las zonas centrales presentan una ligera ERD en beta que podría coincidir con el patrón identificado previamente en el análisis del espacio de sensores. Esta dominancia de la ERD concuerda con la literatura, donde se ha vinculado con la preparación y ejecución motora, así como con mecanismos atencionales (Spadone et al., 2021).

Las diferencias entre ambas regiones (Figura 6.6.6A vs. 6.6.6B), aunque sutiles, revelan patrones funcionales potencialmente distintivos. Las zonas centrales muestran una ERS theta aún más reducida que las parietales, y su ERD se extiende hacia frecuencias más altas, alcanzando beta superior e incluso gamma baja. Las regiones

parietales, por su parte, exhiben una ERD alfa más intensa, lo que podría sugerir componentes atencionales. De forma consistente, la intensidad de la ERD durante el periodo de respuesta es mayor en zonas centrales, reflejando probablemente la activación motora necesaria para ejecutar la tarea.

6.6.4. Regiones frontales

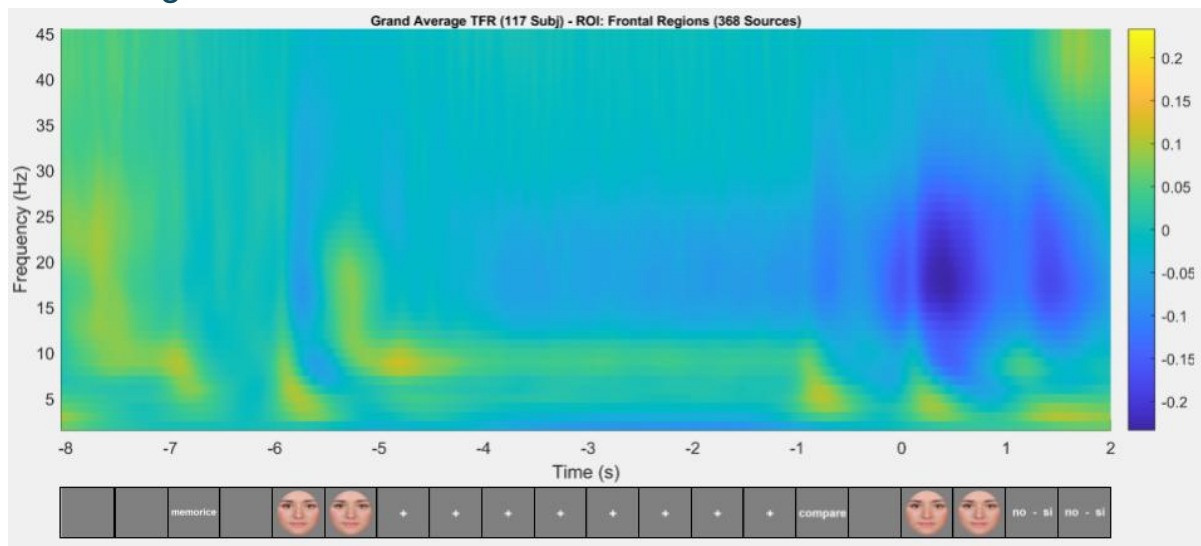


Figura 6.6.7. Potencia TFR promedio en regiones frontales
Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS (n=117). Regiones Frontales: Áreas AAL 3-28. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Aunque inicialmente analicé diversas subregiones frontales (como las áreas prefrontales, dorsolaterales y ventromediales) de manera independiente, decidí no incluirlas en esta presentación detallada al no presentar patrones de actividad claramente diferenciales entre sí. Las regiones frontales en su conjunto (Figura 6.6.7) exhiben los cambios de potencia más modestos comparados con las demás áreas corticales analizadas, con modulaciones máximas que alcanzan aproximadamente un 20% respecto a la línea base. Visualmente, los cambios más notables en la TFR frontal son las ERD en alfa y beta que se observa durante la recuperación.

A pesar de la menor intensidad general de las modulaciones, emergen varios patrones de interés. La ERS theta post-estímulo exhibe características distintivas respecto al observado en regiones más posteriores, como las occipitales. En áreas frontales, esta actividad se concentra en un rango de frecuencias más bajo (aprox. 3-7Hz) y muestra una extensión temporal mayor, persistiendo hasta 700-800ms post-estímulo. Esta actividad es consistente con la FM-Theta descrita en la literatura, que se ha asociado a procesos cognitivos de más alto nivel, como el control atencional, la monitorización de errores o la memoria de trabajo (Hsieh & Ranganath, 2014).

6.6.5. Regiones límbicas (Cíngulo)

Dentro de las regiones del sistema límbico detectables mediante MEG y que no han sido incluidas previamente, la corteza cingulada representa la principal estructura pendiente de examinar. Presento un análisis específico de sus diferentes subregiones (Figura 6.6.8). Considerando que cada parte del cíngulo posee una localización anatómica y funciones neurocognitivas distintivas, decidí presentar los resultados de las tres subdivisiones principales (anterior, media y posterior) por separado.

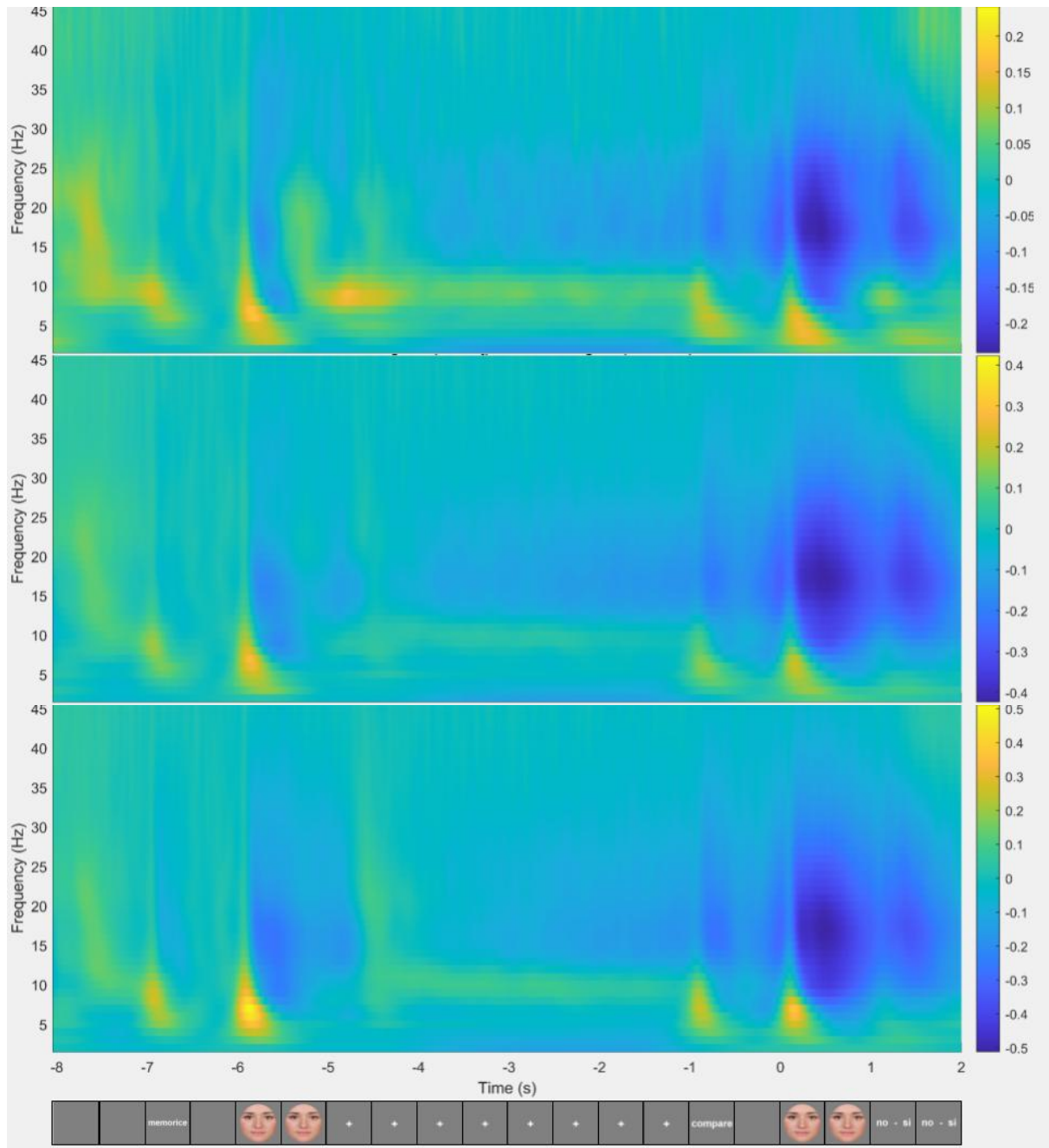


Figura 6.6.8. Potencia TFR promedio en cíngulo anterior, medio y posterior

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS ($n=117$). (A) Cíngulo Anterior: Áreas AAL 31-32. (B) Cíngulo Medio: Áreas AAL 33-34. (C) Cíngulo Posterior: Áreas AAL 35-36. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

El cíngulo anterior (Figura 6.6.8A) exhibe un perfil de actividad similar al de las regiones frontales, con modulaciones de potencia máximas relativamente pequeñas (alrededor del 20%), un patrón consistente con la FM-Theta post-estímulo y una ERS en la banda beta durante la transición entre la codificación y el mantenimiento.

El cíngulo medio (Figura 6.6.8B) presenta características más afines a las regiones parietales y centrales, con una magnitud de cambio máximo mayor (aprox. 40%). Su actividad se manifiesta principalmente como una ERD en las bandas alfa y beta durante la fase de recuperación y el periodo de respuesta motora, lo que podría reflejar su implicación en procesos atencionales y de preparación/ejecución de la respuesta.

El cíngulo posterior (Figura 6.6.8C) muestra un patrón de actividad más cercano al de las regiones occipitales, con modulaciones de potencia considerables (máximos del ~50%) observadas especialmente en la ERS theta y la ERD alfa/beta tras los estímulos. Sin embargo, a diferencia de las regiones occipitales, el cíngulo posterior presenta escasa activación durante el periodo de mantenimiento.

Resulta particularmente reveladora la dinámica observada durante la transición entre la codificación y el inicio del mantenimiento. Mientras el cíngulo anterior muestra una clara ERS en este intervalo, el cíngulo posterior no solo carece de esta sincronización, sino que, por el contrario, presenta una ERD. Estas disociaciones funcionales dentro de la corteza cingulada son análogas a las observadas previamente entre zonas temporales o frontales y zonas occipitales o parietales.

6.6.6. Pasos de tiempo-frecuencia significativos por región

Para ofrecer una perspectiva cuantitativa sobre la extensión temporal y espectral de las modulaciones de potencia significativas, la Tabla 6.6.1 presenta el porcentaje total de pasos tiempo-frecuencia que mostraron un cambio estadísticamente significativo respecto a la línea base ($p < 0.05$, tras corrección por FDR) para cada región cerebral analizada. Además, detalla el desglose de estos cambios en ERD y ERS. Esta información complementa las descripciones visuales de los TFRs regionales, proporcionando una medida cuantitativa de la extensión de las modulaciones significativas para cada región.

	<i>Porcentaje total</i>	<i>Porcentaje ERD</i>	<i>Porcentaje ERS</i>
Promedio Fuentes	72.2%	76.7%	23.3%
Regiones Occipitales	73.4%	78.7%	21.3%
Cisura Calcarina	74.2%	80.8%	19.2%
Regiones Temporales	74.5%	69.5%	30.5%
Giros Fusiformes	79.3%	73.1%	26.9%
Hipocampo	75.4%	70.0%	30.0%
Parahipocampo	75.4%	70.0%	30.0%
Amígdala	64.1%	58.9%	41.1%
Regiones Parietales	77.4%	84.5%	15.5%
Regiones Centrales	80.5%	86.5%	13.5%
Regiones Frontales	72.0%	74.0%	26.0%
Cíngulo Anterior	67.2%	75.4%	24.6%
Cíngulo Medio	76.5%	86.2%	13.8%
Cíngulo Posterior	74.4%	85.2%	14.8%

Tabla 6.6.1. Modulaciones de potencia significativas por región cerebral

Porcentaje de pasos tiempo-frecuencia con cambios significativos ($p < 0.05$, corregido por FDR) respecto a la línea base.

Estos datos cuantitativos confirman y complementan las observaciones detalladas de las secciones anteriores. Por ejemplo, la amígdala, aunque presenta un porcentaje total de modulación menor que otras áreas, destaca por tener la proporción más alta de actividad correspondiente a ERS (41.1%), consistente con la prominente ERS alfa observada durante la transición entre la codificación y el mantenimiento. En contraste, las regiones parietales, centrales y el cíngulo medio y posterior, muestran los porcentajes más elevados de actividad significativa atribuible a ERD (entre 84.5% y 86.5%), concordando con la marcada y extensa supresión de potencia en las bandas alfa y beta que caracterizó su respuesta, especialmente durante las fases de recuperación y respuesta motora. Las regiones temporales y los giros fusiformes, por su parte, muestran una proporción de ERS (entre 26.9% y 30.5%) superior a la de las regiones occipitales, reflejando patrones de sincronización específicos de estas áreas.

6.7. Conectividad en tiempo-frecuencia: sensores

6.7.1. Conectividad absoluta en espacio de sensores

Continuando con el análisis en el dominio tiempo-frecuencia, examiné la conectividad funcional entre sensores mediante el cálculo de la coherencia. Para obtener una visión global y manejar la alta dimensionalidad inherente a los análisis de conectividad, calculé la “strength” media entre todos los sensores, como se detalló en la sección de Métodos. La Figura 6.7.1 presenta el TFR de esta coherencia absoluta promediada.

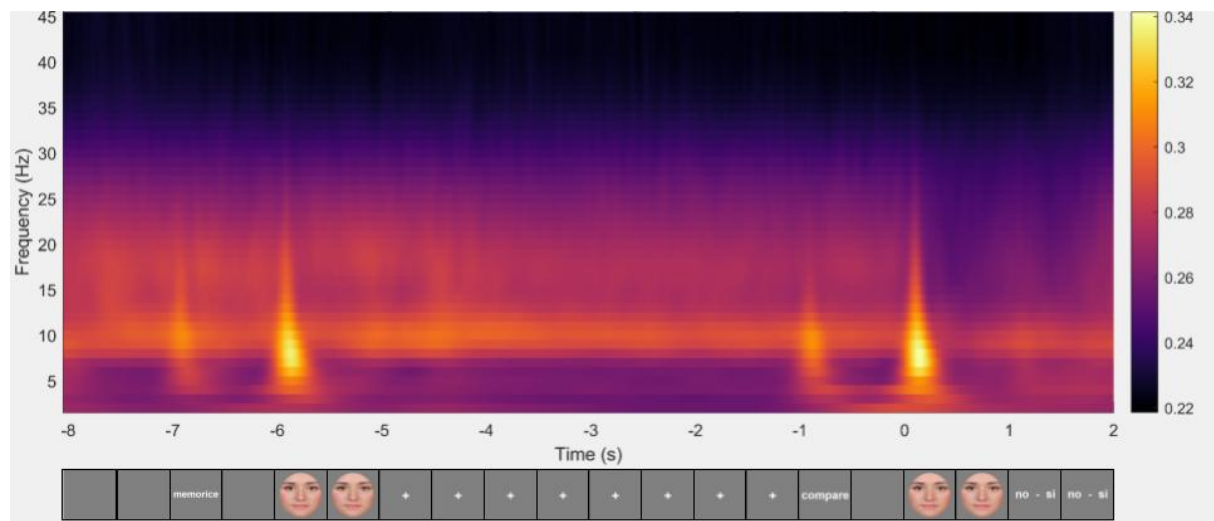


Figura 6.7.1. Coherencia absoluta TFR promedio de sensores

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS (n=118). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Strength de la coherencia (rango 0-1). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

En esta representación de coherencia absoluta (Figura 6.7.1) destacan los incrementos de conectividad (representados en tonos cálidos) que coinciden con la presentación de estímulos visuales. Estos aumentos resultan visualmente más evidentes en relación con la actividad total que los incrementos de potencia (ERS) observados en los análisis previos. También se aprecia una coherencia relativamente elevada en las frecuencias del ritmo alfa durante gran parte de la tarea, aunque este ritmo no domina el espectro de coherencia tan prominentemente como ocurría en el análisis de potencia absoluta.

Un aspecto importante al comparar estas dos métricas es la diferente magnitud de sus variaciones. Mientras que en la potencia absoluta observamos variaciones entre aproximadamente $\sim 0.5 \times 10^{-24}$ y $\sim 3.5 \times 10^{-24}$ T²/Hz (l una diferencia de aprox. el 600% entre el mínimo y el máximo), en la coherencia absoluta la variación oscila solo entre 0.22 y 0.34 (una diferencia de aprox. el 50%). Esta marcada distinción en la dinámica de ambas señales es crucial para interpretar correctamente los cambios relativos que se presentarán en la siguiente sección, donde se aplicará una corrección por línea base.

6.7.2. Conectividad relativa a línea base en espacio de sensores

Siguiendo el mismo procedimiento aplicado en el análisis de potencia, calculé el cambio relativo porcentual en conectividad respecto al intervalo de línea base empleado previamente (-6.45s a -6.15s). Esta corrección permite visualizar con mayor claridad los cambios de conectividad asociados a los eventos de la tarea, al mitigar la influencia de la conectividad basal. La Figura 6.7.2 muestra el resultado de este análisis.

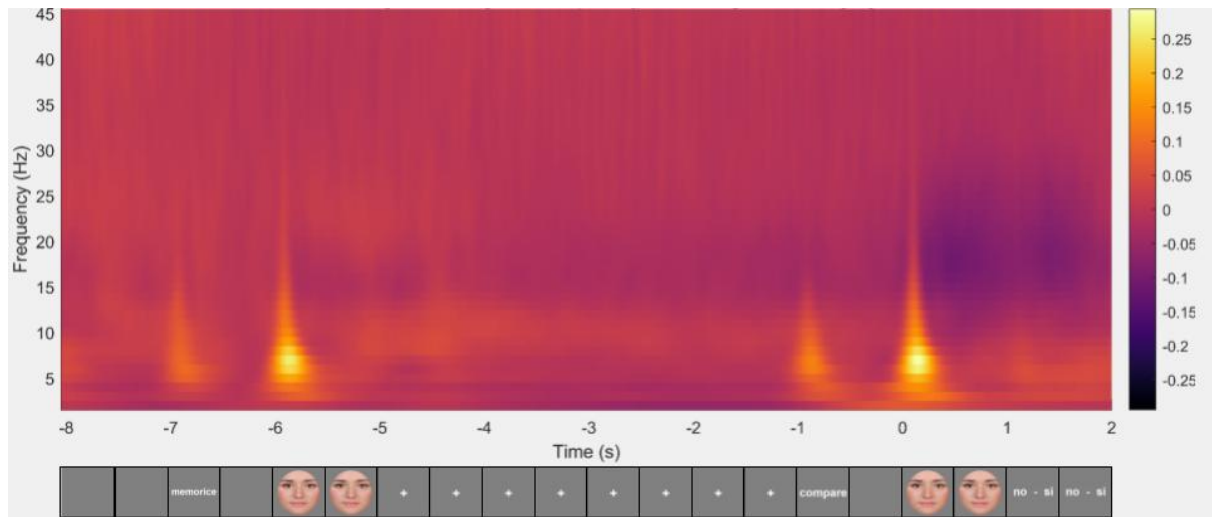


Figura 6.7.2. Coherencia relativa TFR promedio de sensores

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea DMS ($n=118$). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de strength respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Tras aplicar esta corrección, emergen con mayor nitidez los patrones de conectividad funcional asociados a los distintos eventos de la tarea. Destaca especialmente el aumento de coherencia durante la presentación de estímulos visuales, que ocurre en rangos de tiempo-frecuencia similares a los que mostraban ERS en el análisis de potencia. Este incremento de conectividad es particularmente intenso en frecuencias theta (~4-8 Hz) durante los primeros 200-300ms tras la aparición de cada estímulo. Paralelamente, también se observan disminuciones de coherencia en alfa y beta durante el procesamiento de estímulos, coincidiendo temporal y espectralmente con los patrones ERD identificados en el análisis de potencia. Sin embargo, estos decrementos de conectividad son proporcionalmente menos intensos que las reducciones de potencia.

Resultados estadísticos: Los análisis de las diferencias con la línea base a lo largo de toda la ventana temporal revelan una dinámica de significancia diferente a la observada para la potencia espectral. Mientras que en el análisis de potencia el 76.7% de todos los pasos tiempo-frecuencia analizados presentaban diferencias significativas, la "strength" de la coherencia muestra diferencias significativas únicamente en el 49.5% de los pasos tiempo-frecuencia ($p < 0.05$, tras corrección por FDR). De estos pasos significativos para la coherencia, el 71.6% corresponden a disminuciones y el 28.4% a aumentos. Esta distribución contrasta con la de la potencia (83.6% ERD y 16.4% ERS), indicando una mayor importancia relativa de los incrementos de sincronización cuando se mide la coherencia comparada con la potencia.

6.7.2.1. Fase de codificación

Durante la fase de codificación, el análisis de la "strength" de coherencia revela patrones de conectividad funcional que presentan tanto similitudes como diferencias respecto a los patrones de potencia descritos anteriormente (Figura 6.7.3).

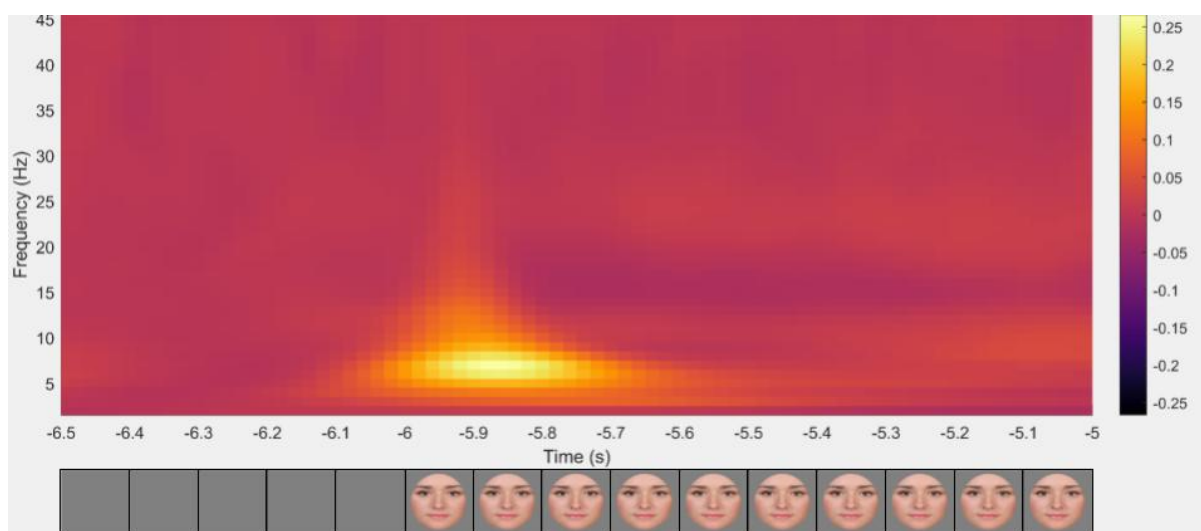


Figura 6.7.3. Coherencia TFR promedio de sensores - Codificación

Representación a lo largo de la fase de codificación ($n=118$). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de strength respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Aumento de coherencia en theta: El fenómeno más prominente es un incremento de coherencia inmediatamente tras la presentación del estímulo. Este aumento alcanza su máxima intensidad entre los 100-200ms post-estímulo y se centra en frecuencias theta (~ 4 -8 Hz), aunque se extiende a un rango más amplio (aprox. 3-15 Hz) y persiste durante unos 400ms. Este patrón coincide temporal y espectralmente con la ERS theta observada en el análisis de potencia, sugiriendo que durante la percepción y codificación inicial del estímulo facial, se incrementa tanto la sincronización de la actividad neuronal local como la comunicación coherente entre diferentes regiones cerebrales. La literatura sobre cambios de conectividad en tiempo-frecuencia es aún limitada, pero algunos estudios han mostrado incrementos de conectividad funcional ante estímulos visuales, como la comunicación desde la calcarina hacia los giros fusiformes (Tronarp et al., 2018), y aumentos de coherencia interhemisférica entre regiones occipitotemporales en el rango ~ 2 -10Hz (Mima et al., 2001) y 8-12Hz (A. Das et al., 2022).

Disminución de coherencia en alfa/beta: Tras la ERS theta, se observa una reducción leve de la conectividad en alfa y beta. Este patrón coincide en tiempo y frecuencia con la ERD identificada en el análisis de potencia. Sin embargo, esta disminución de coherencia parece menos intensa, lo que podría indicar que la desincronización en alfa y beta durante la codificación se refleja principalmente en una reducción de la magnitud de la actividad neuronal local, con menor impacto en la comunicación entre regiones. Hallazgos previos también reportan disminuciones de coherencia interhemisférica en alfa tras estímulos visuales (Knyazeva et al., 1999).

Aumento de amplio espectro inicial: Se observa un incremento de coherencia en un amplio rango del espectro durante los primeros 100ms.

Resultados estadísticos: Los análisis de las diferencias con la línea base durante el segundo en el que se presenta la primera cara muestran únicamente un 33% de pasos de tiempo-frecuencia significativos en coherencia ($p < 0.05$, tras corrección por FDR), comparados con el 85.2% en potencia. De estos pasos significativos en coherencia, el 73.7% corresponden a incrementos y solo el 26.3% a decrementos. Este resultado concuerda con los patrones visuales descritos, donde los incrementos de coherencia dominan sobre las disminuciones durante la fase de codificación.

6.7.2.2. Fase de recuperación

Durante la fase de recuperación, el análisis de coherencia revela patrones con similitudes y diferencias respecto a los observados durante la codificación (Figura 6.7.4), así como con los patrones de potencia de esta misma fase.

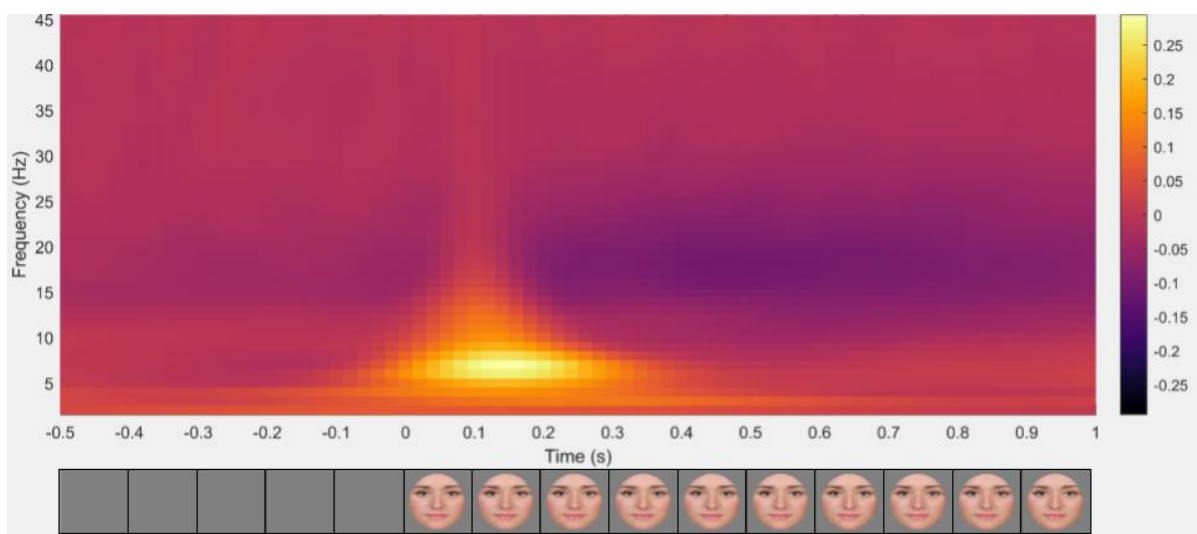


Figura 6.7.4. Coherencia TFR promedio de sensores - Recuperación

Representación a lo largo de la fase de recuperación ($n=118$). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de strength respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Aumento de coherencia en theta: El fenómeno más prominente es un incremento de conectividad tras la presentación del estímulo, que alcanza su máxima intensidad entre 100-200ms post-estímulo, se centra en frecuencias theta (~ 4 -8 Hz), se extiende a un rango más amplio (3-15 Hz) y persiste aproximadamente 400ms. Mientras que en potencia la ERS presentaba diferencias tanto en morfología como en magnitud entre la codificación y la recuperación, las diferencias en coherencia parecen menores.

Disminución de coherencia en alfa/beta: Como en potencia, la disminución de conectividad en alfa y beta es más pronunciada durante la fase de recuperación que durante la codificación. Sin embargo, en la coherencia este efecto de disminución es secundario en magnitud comparado con el incremento en theta, a diferencia de la potencia, donde la ERD alfa/beta dominaba visualmente durante la recuperación.

Aumento de amplio espectro inicial: El aumento de amplio espectro en coherencia es muy similar al de la fase de codificación. Esto contrasta con los patrones de potencia, donde este fenómeno parecía diferir ligeramente entre fases.

Resultados estadísticos: Los análisis de las diferencias con la línea base durante el segundo en el que se presenta la segunda cara muestran un 85.2% de pasos de tiempo-frecuencia significativos ($p < 0.05$, tras corrección por FDR). Esto representa una disminución con respecto a la potencia, que mostraba un 93.1% significativo, pero un aumento respecto a la coherencia en la codificación, que mostraba un 33% significativo. De los pasos significativos, el 86.3% corresponden a disminuciones y el 13.7% a aumentos. Esta distribución difiere de la potencia, donde solo el 2.6% correspondían a ERS, pero también cambia respecto coherencia en la codificación, donde solo el 26.3% eran disminuciones. Estos resultados sugieren que la fase de recuperación, en términos de conectividad, se caracteriza no solo por un aumento de coherencia theta, sino también por disminuciones de coherencia en otras bandas, mostrando un perfil de modulación más diversificado que el observado en la codificación.

6.7.2.3. Fase de mantenimiento

Los patrones de coherencia durante el periodo de mantenimiento (Figura 6.7.5) muestran tanto similitudes como diferencias respecto a los patrones de potencia analizados anteriormente para esta misma fase. Como en el análisis de potencia, para visualizar adecuadamente las modulaciones durante esta fase, la escala de color se ha ajustado a un rango entre -0.06 y 0.06, más estrecho que el utilizado en las figuras de codificación y recuperación (-0.25 a 0.25). Este ajuste permite apreciar cambios de menor magnitud que pasarían desapercibidos con una escala más amplia.

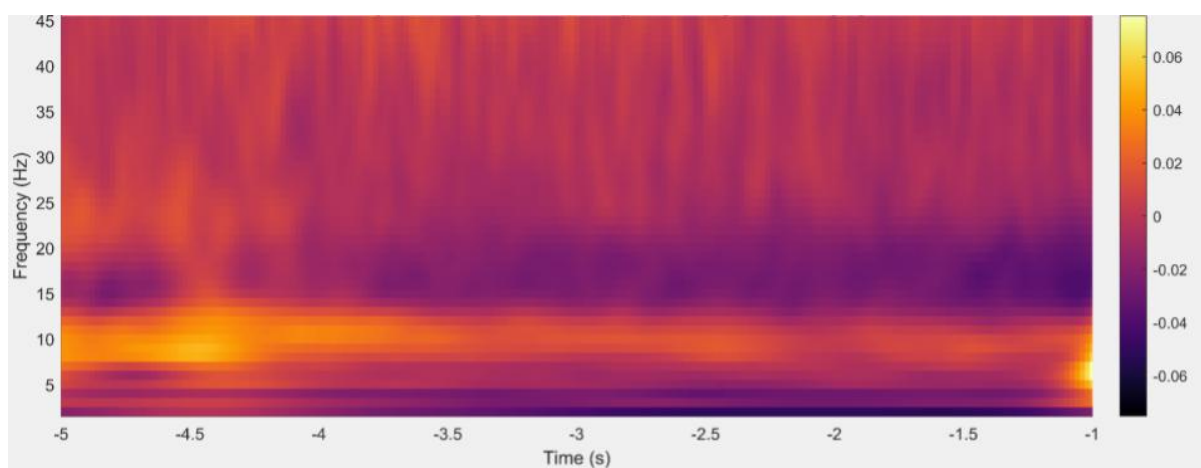


Figura 6.7.5. Coherencia TFR promedio de sensores - Mantenimiento

Representación a lo largo de la fase de mantenimiento (n=118). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de strength respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s).

Aumento de coherencia en alfa: El patrón más evidente es un incremento de coherencia en la banda alfa (~8-12Hz) sostenido durante el mantenimiento, con una dinámica temporal similar a la ERS alfa de potencia (más intenso en la primera mitad del periodo y atenuándose después). Este aumento coincide temporal y espectralmente con la ERS alfa observada en el análisis de potencia, sugiriendo que durante el mantenimiento activo de información visual no solo se incrementa la actividad neural local sincronizada, sino también la comunicación funcional entre diferentes regiones cerebrales. Estudios previos han mostrado conectividad alfa aumentada entre distintas regiones durante el mantenimiento en tareas de memoria de trabajo (Palva et al., 2010).

Disminución de coherencia en beta: Se observa también una disminución de la coherencia en la banda beta, que podría estar relacionada con la ERD beta identificada en el análisis de potencia durante el mantenimiento.

Ausencia del evento transitorio post-codificación: Un hallazgo notable es la ausencia del evento transitorio post-codificación. Mientras que en el análisis de potencia aparecía un incremento de amplio espectro entre -4.7s y -4.2s, no aparece un efecto equivalente en el análisis de coherencia, más allá de un incremento de actividad solo en frecuencias cercanas a alfa. Esta diferencia podría indicar que dicho evento transitorio refleja principalmente procesos neurales locales.

Resultados estadísticos: Los análisis de las diferencias con la línea base durante los cuatro segundos de mantenimiento muestran solo el 37.9% de pasos de tiempo-frecuencia significativos ($p < 0.05$, tras corrección por FDR). Este porcentaje es considerablemente menor al 73.6% de pasos significativos en potencia. De estos, el

89% corresponden a disminuciones y el 11% a aumentos. Estos resultados reflejan menos patrones claros para la coherencia durante el mantenimiento.

6.8. Conclusiones del Estudio 2

Este estudio realiza una caracterización exhaustiva de la actividad MEG durante las distintas fases de la tarea DMS de visualización de caras en una muestra amplia de 118 sujetos, utilizando un enfoque analítico que integra múltiples métricas: campos evocados y análisis de tiempo-frecuencia en potencia espectral y coherencia. Los resultados confirman la robusta modulación de la actividad neural en respuesta a los eventos específicos de la tarea, revelando perfiles electrofisiológicos distintivos para cada fase de la tarea DMS.

Los análisis de campos evocados, tanto en espacio de sensores como reconstruidos en corteza calcarina, revelan los picos de actividad esperados tras la presentación de las caras, que reflejan el procesamiento visual de la información.

Los análisis de potencia espectral revelaron patrones característicos, con especial relevancia de la sincronización relacionada con eventos (ERS) en la banda theta y la desincronización (ERD) en las bandas alfa y beta durante el procesamiento visual de las caras en las fases de codificación y recuperación, y una ERS sostenida en la banda alfa durante la fase de mantenimiento.

El análisis en el espacio de fuentes permitió localizar con mayor precisión estos patrones, destacando la intensa modulación de la actividad occipital, los perfiles especializados de los giros fusiformes y las regiones temporales mediales, y las contribuciones distintivas de las áreas parietales, centrales, frontales y cinguladas, cada una con su propia "firma" oscilatoria. Los resultados estadísticos confirman y amplían estas observaciones visuales: la mayoría de los pasos de tiempo-frecuencia muestran cambios significativos (>60-70%), con diferencias en la dirección y extensión de estos cambios entre distintas fases y regiones.

Los análisis de coherencia, aunque limitados al espacio de sensores, complementaron estos hallazgos mostrando principalmente incrementos en el rango theta post-estímulo durante las fases de codificación y recuperación, y un incremento en alfa sostenido durante la fase de mantenimiento. Aunque revelaron patrones similares a los de potencia, también evidenciaron diferencias importantes: menor proporción global de cambios significativos y mayor preponderancia de incrementos de conectividad, aspectos detectables tanto en los análisis visuales como estadísticos.

Esta caracterización detallada valida tanto la obtención de actividad neural de alta calidad como la eficacia de los métodos de análisis empleados, y subraya la importancia de un enfoque multimétrico para desentrañar la complejidad de los procesos cognitivos. Los perfiles neurofisiológicos aquí establecidos proporcionan una base sólida para los estudios comparativos que se abordarán en capítulos posteriores. Los resultados obtenidos generan especial interés en la potencia espectral en tiempo-frecuencia, que demuestra mayor cantidad y magnitud de cambios y patrones distintivos, especialmente durante la fase de recuperación.

Capítulo 7. Estudio 3: Fiabilidad longitudinal MEG durante la tarea DMS

7.1. Motivación del Estudio 3

El estudio anterior caracterizó exhaustivamente los patrones MEG durante la tarea DMS, revelando una rica variedad de dinámicas en las distintas métricas analizadas. Sin embargo, al enfocarse en la actividad media grupal, permanecen sin respuesta preguntas fundamentales: ¿existen patrones neurofisiológicos distintivos a nivel individual? ¿Qué grado de variabilidad hay entre personas? Y, más importante aún, si estos patrones individuales existen, ¿se mantienen estables a lo largo del tiempo? Estas cuestiones resultan críticas porque, para que las métricas MEG funcionen como biomarcadores predictivos efectivos, deben demostrar no solo consistencia grupal, sino también estabilidad como rasgos neurofisiológicos individuales.

El tercer estudio de esta tesis aborda precisamente estas cuestiones examinando las diferencias individuales y su fiabilidad longitudinal. Analizo campos evocados, potencia espectral y coherencia durante la tarea DMS en participantes evaluados con un intervalo de 2-3 años, investigando tanto la variabilidad entre personas como la estabilidad intraindividual. Este enfoque responde directamente al tercer objetivo de la tesis: determinar la estabilidad longitudinal y la consistencia individual de la actividad MEG, evaluando si los patrones observados constituyen rasgos neurofisiológicos estables en el tiempo.

Los resultados revelan hallazgos particularmente sorprendentes sobre lo que he denominado "huellas neurales": patrones de actividad cerebral que, aunque difieren marcadamente entre personas, se mantienen notablemente estables dentro de cada individuo a lo largo del tiempo. Los análisis de campos evocados y potencia espectral, completados tanto en sensores como en fuentes cerebrales, ofrecen una visión detallada de esta individualidad neurofisiológica. Los análisis de coherencia también reflejan estas huellas, aunque al igual que en el estudio anterior, se limitan actualmente al espacio de sensores debido a los desafíos computacionales. Este trabajo en progreso ha llevado a que, pese a los prometedores resultados, tampoco haya enviado aún este trabajo a publicación.

Aunque cronológicamente este trabajo se desarrolló después de los estudios 4 y 5, he decidido presentarlo antes, siguiendo la misma lógica que en el estudio anterior, ya que considero esencial establecer tanto los patrones generales de actividad MEG como su distintividad y fiabilidad individual antes de explorar las diferencias entre grupos de riesgo. Los hallazgos aquí presentados proporcionan el marco interpretativo necesario para las comparaciones posteriores.

Para facilitar la comprensión de los múltiples patrones individuales analizados, mantendré la estructura integradora del capítulo anterior, donde resultados e interpretación se entrelazan. Esta aproximación narrativa resulta especialmente valiosa aquí, dado que la abundancia de figuras individuales y la complejidad de los patrones se benefician enormemente de una contextualización directa.

7.2. Introducción

La neurociencia cognitiva tradicionalmente ha priorizado la identificación de patrones de actividad cerebral comunes entre individuos, promediando respuestas para revelar los mecanismos generales de la cognición. Este enfoque, aunque fundamental para nuestra comprensión del cerebro, ha tratado frecuentemente la variabilidad entre individuos como "ruido" estadístico a minimizar.

Sin embargo, cada vez es más evidente que detrás de estos promedios se oculta una considerable variabilidad individual que, lejos de ser mero ruido, podría contener información crucial sobre el funcionamiento cerebral. Esta variabilidad podría reflejar diferencias genuinas en estilos cognitivos, estrategias de procesamiento o incluso vulnerabilidades a patologías específicas. Si estas diferencias individuales representan características estables del funcionamiento neural de cada persona, podrían constituir la base para el desarrollo de biomarcadores robustos. Sin demostrar que los patrones individuales de las distintas métricas MEG persisten de manera estable, cualquier aplicación clínica futura carecería de fundamento sólido, ya sea para diagnóstico, seguimiento de la progresión patológica o evaluación de intervenciones terapéuticas.

La investigación sobre la fiabilidad de las señales MEG ha comenzado a ganar tracción. McCusker et al., (2021) demuestran una fiabilidad notable a lo largo de tres años para ciertas medidas MEG, incluyendo cambios en la potencia oscilatoria theta y alfa tras estímulos visuales, así como respuestas gamma y evocadas ante estímulos somatosensoriales. Estudios previos, como el de Tan et al., (2015), reportan buena fiabilidad para respuestas auditivas en potencia y coherencia, mientras que Tan et al. (2016) confirman alta fiabilidad para la potencia gamma inducida visualmente. Estos hallazgos, aunque alentadores, provienen de contextos experimentales y protocolos de análisis específicos, además de muestras limitadas de 16-20 participantes. La generalización de los resultados a otros paradigmas y métricas permanece inexplorada.

Este contexto motiva este estudio, que examina sistemáticamente la variabilidad individual y la consistencia temporal de la actividad MEG durante nuestra tarea DMS con caras. Los objetivos específicos son: (1) explorar la naturaleza y la magnitud de la variabilidad interindividual en los patrones de actividad MEG; (2) evaluar cualitativamente la persistencia de estos patrones individuales en mediciones separadas por 2-3 años; y (3) cuantificar objetivamente esta consistencia mediante el Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC).

7.3. Métodos

Los métodos generales de adquisición y procesamiento de la señal MEG, la reconstrucción de fuentes y la descripción de la tarea, se detallan en la sección de "Métodos" del capítulo 4 (Sección 4.2). El cálculo específico de las métricas evaluadas en este capítulo se describe en el Estudio 2 (Sección 6.3).

El análisis de la fiabilidad longitudinal se desarrolló en tres fases principales: Primero, realicé una exploración cualitativa de las diferencias interindividuales, describiendo la variabilidad entre sujetos en una única sesión e ilustrando estos resultados con los patrones de actividad MEG de ocho participantes seleccionados. Después, abordé la consistencia longitudinal individual también cualitativamente, examinando la persistencia de los patrones individuales a lo largo del tiempo mediante las mediciones

de ambas sesiones de los mismos ocho participantes. Finalmente, llevé a cabo un análisis cuantitativo de la consistencia longitudinal, calculando el Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC) para cada métrica.

El ICC se computó para cada punto temporal de los campos evocados y para cada paso tiempo-frecuencia en potencia y coherencia, mediante el modelo ICC(3,1) de consistencia para medidas únicas. Este modelo, basado en un ANOVA de dos vías con efectos aleatorios para los sujetos y efectos fijos para las dos condiciones de medición, evalúa el grado en que los participantes mantienen sus puntuaciones relativas entre ambas sesiones, cuantificando la proporción de varianza atribuible a la variabilidad entre sujetos tras descontar la varianza sistemática debida a las condiciones.

La muestra analizada para el análisis cuantitativo ICC consistió en 50 participantes del proyecto marco, seleccionados de los 118 sujetos descritos en el estudio anterior. Esta submuestra corresponde a los participantes que serán posteriormente analizados en los Estudios 5 y 6, donde se utiliza un diseño emparejado específico. Aunque el objetivo final es extender estos análisis de fiabilidad a la muestra completa de 118 participantes, este estudio se centra en esta submuestra inicial, asegurando así la máxima relevancia de los resultados de fiabilidad para la interpretación de los estudios posteriores. Las características demográficas se presentan en la Tabla 7.3.1.

Antecedentes familiares	
Con antecedentes	25 (50%)
Sin antecedentes	25 (50%)
APOE	
ε2ε3	4 (8%)
ε3ε3	21 (42%)
ε3ε4	23 (46%)
ε4ε4	2 (4%)
Sexo	
Mujer	32 (64%)
Hombre	18 (36%)
Edad (años) 1ª Medida	58.79 ± 5.59
Edad (años) 2ª Medida	61.54 ± 5.68
Ensayos válidos 1ª Medida	97.26 ± 19.22
Ensayos válidos 2ª Medida	100.78 ± 12.80

Tabla 7.3.1. Datos demográficos de la muestra del Estudio 3

Los valores se presentan como N (Porcentaje) o Media ± Desviación estándar.

7.4. Diferencias individuales

La primera fase del análisis consistió en explorar la variabilidad entre participantes en los patrones de actividad MEG durante la tarea DMS. Para ilustrar esta variabilidad, seleccioné ocho participantes con distintos perfiles de respuesta. Como veremos a continuación, las diferencias entre individuos fueron marcadas, revelando que cada participante presenta patrones característicos propios en las tres métricas analizadas.

7.4.1. Campos evocados (ERFs)

Los patrones generales del GFP (Figura 7.4.1), con picos prominentes coincidiendo con la presentación de estímulos, son relativamente consistentes entre los sujetos y respecto a la media grupal reportada en el capítulo anterior. Sin embargo, también emergen diferencias individuales que se manifiestan tanto en la morfología detallada de la curva como en la magnitud global de la respuesta.

En la morfología, algunos sujetos muestran variaciones en la forma de los picos, en el decaimiento de la señal durante el mantenimiento, o en la prominencia relativa entre los picos de las distintas fases. Las diferencias en magnitud son aún más evidentes: algunos sujetos presentan amplitudes consistentemente menores (e.g., sujetos 069 y 229, con máximos de ~ 1.2 std), mientras que otros exhiben respuestas mayores (e.g., sujetos 009 y 027, alcanzan máximos de ~ 2 std).

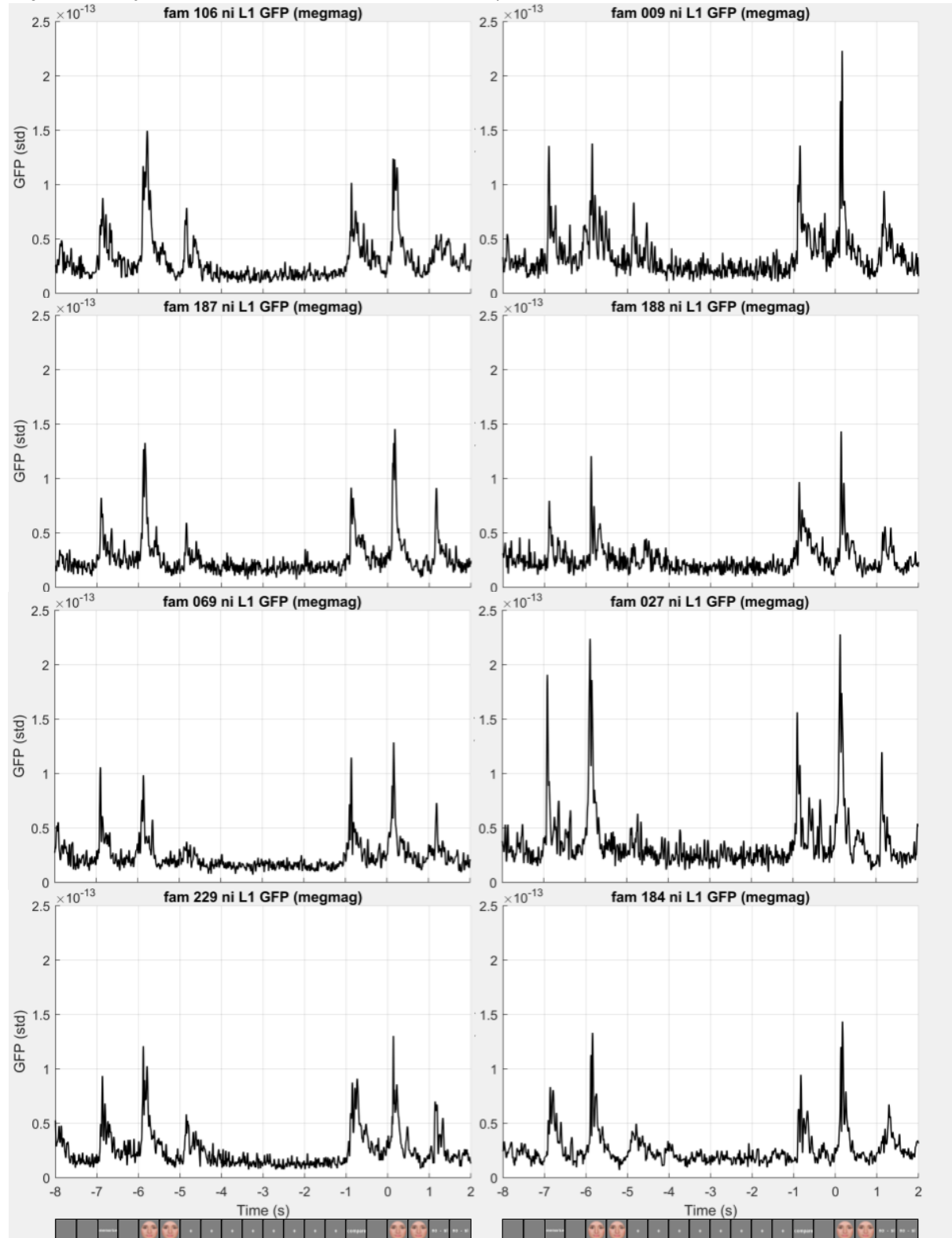


Figura 7.4.1. GFP individual en sensores

Representación para 8 sujetos a lo largo de un ensayo de la tarea DMS. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Magnitud GFP (std).

7.4.2. Potencia en tiempo-frecuencia

La Figura 7.4.2 muestra la representación de la potencia tiempo-frecuencia (TFR) relativa a la línea base, promediada entre sensores para cada uno de los ocho sujetos seleccionados. Los patrones generales observados en la media grupal caracterizada en el capítulo anterior (Figura 6.4.2) están presentes en la mayoría de los individuos: sincronización (ERS) post-estímulo en theta, desincronización (ERD) en alfa/beta, y ERS sostenida en alfa durante el mantenimiento. Sin embargo, la intensidad de estos efectos varía dramáticamente entre participantes. Algunos individuos muestran ERS de magnitud excepcional (e.g., sujetos 027 y 184), mientras que otros exhiben respuestas notablemente atenuadas (e.g., sujetos 069 y 229).

Esta variabilidad en intensidad revela una relación compleja con los hallazgos del GFP. Algunos sujetos mantienen consistencia entre métricas: por ejemplo, el sujeto 027 presenta amplitudes elevadas tanto en GFP como en TFR, mientras que los sujetos 069 y 229 muestran valores reducidos en ambas. Otros revelan disociaciones llamativas: por ejemplo, el sujeto 184 exhibe ERS intensa, pero GFP promedio, mientras que el sujeto 009 presenta GFP elevado, especialmente durante la recuperación, pero ERS de baja intensidad. Estas disociaciones sugieren que, si bien GFP y potencia espectral pueden estar relacionadas, capturan aspectos distintos de la actividad neural.

Mientras que el GFP representa únicamente la magnitud temporal de la señal en el tiempo y la actividad principal es visualmente similar entre sujetos, la representación de potencia en tiempo-frecuencia, al añadir la dimensión espectral, revela con más claridad las diferencias individuales, exponiendo patrones idiosincráticos que distinguen claramente a cada participante. Algunos carecen de efectos que son prominentes en la media grupal, mientras que otros muestran modulación intensa en ventanas tiempo-frecuencia específicas donde el promedio grupal no indicaba cambios. Ejemplos notables incluyen la marcada ERS gamma del sujeto 009 (1-2s) y la actividad distintiva al inicio del ensayo de los sujetos 106 (alfa, -8 a -7s) y 188 (beta, -8 a -7s). Incluso los patrones compartidos con la media grupal, como las ERS y ERD post-estímulo, exhiben morfologías tiempo-frecuencia únicas para cada participante, con variaciones en su distribución espectro-temporal que trascienden las simples diferencias en magnitud.

Un hallazgo particularmente revelador emerge durante el mantenimiento temprano, ~500 ms tras la codificación. La media grupal mostraba un patrón del cual no encontré referencias previas en la literatura: una ERS que abarcaba desde theta hasta gamma. En este intervalo, los perfiles individuales son sorprendentemente heterogéneos. Algunos sujetos no presentan actividad alguna, mientras que otros muestran actividad de cierta intensidad, aunque en distintas frecuencias (e.g., sujetos 188 y 229). Esta heterogeneidad sugiere que el patrón promedio podría reflejar la suma de procesos neurales diferenciados más que un mecanismo universal.

Ante estas notables diferencias entre individuos, cabría preguntarse si se deben a problemas en las mediciones, como ruido externo o baja fiabilidad de las métricas. Podría parecer que el GFP, con sus menores diferencias interindividuales aparentes, podría ser una métrica más robusta. Sin embargo, como revelará el análisis longitudinal, estos patrones aparentemente caóticos constituyen características neurofisiológicas genuinas y notablemente estables para cada individuo.

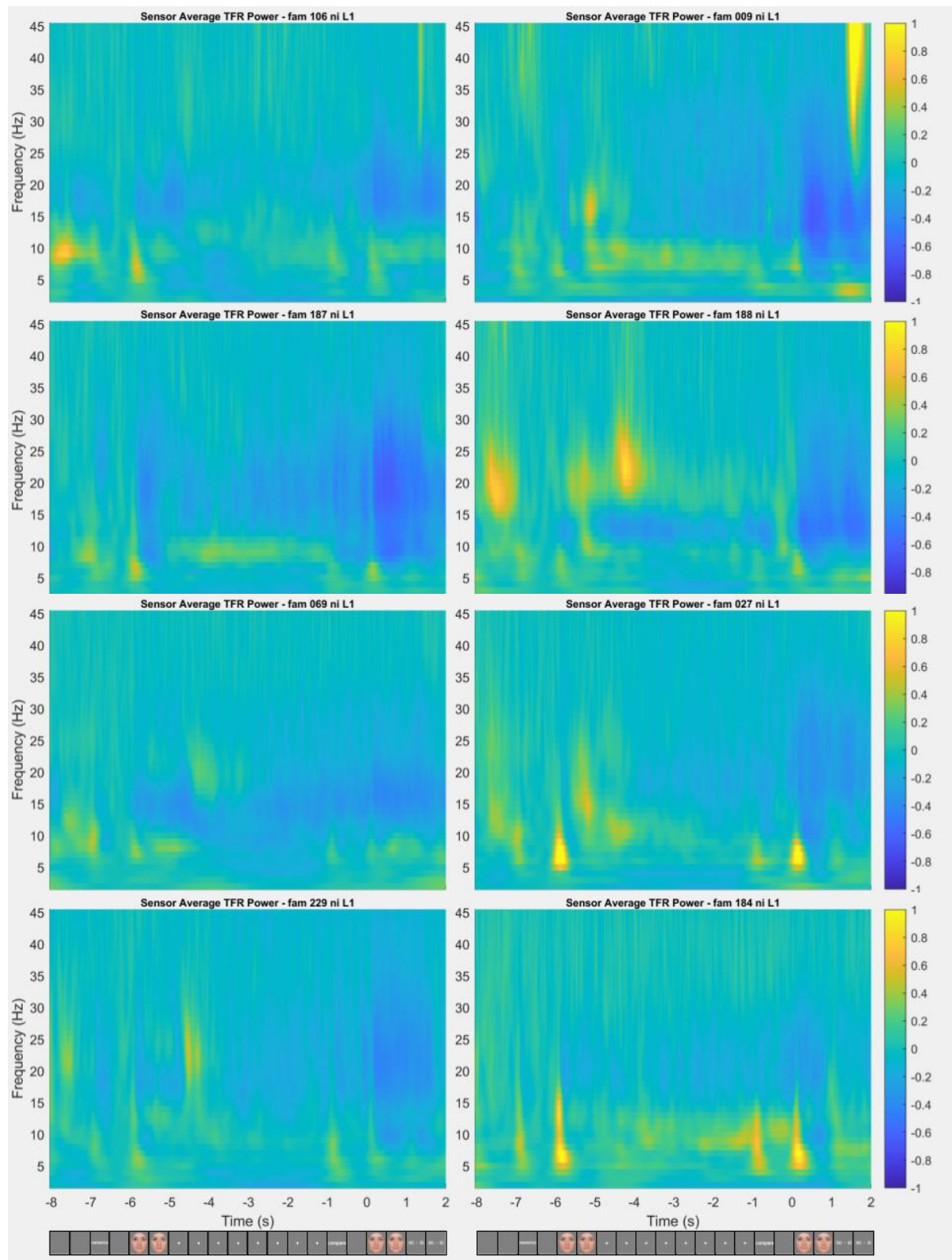


Figura 7.4.2. Potencia TFR individual en sensores

Representación para 8 sujetos a lo largo de un ensayo de la tarea DMS. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Nota: Escala de color limitada a valores absolutos máximos de 1 para mejorar la visualización.

7.4.3. Coherencia en tiempo-frecuencia

La Figura 7.4.3 muestra la representación de la coherencia en tiempo-frecuencia relativa a la línea base, promediada entre sensores para cada uno de los ocho sujetos.

Los resultados de coherencia individual reflejan algunas de las características de la actividad media grupal del capítulo anterior (sección 6.5). Destaca especialmente la preponderancia de incrementos de coherencia que coinciden temporal y espectralmente con las ERS observados en el análisis de potencia. Estos incrementos son visualmente más prominentes que los decrementos.

La relación temporal entre las tres métricas analizadas resulta particularmente reveladora. La correspondencia más clara aparece inmediatamente después de la presentación del estímulo visual, donde GFP, potencia y coherencia presentan incrementos importantes respecto a la línea base. Esta correspondencia sugiere que los momentos de mayor actividad evocada se relacionan tanto con aumentos en potencia espectral como con mayor sincronización entre regiones. Sin embargo, la magnitud relativa de estos efectos varía considerablemente entre individuos. Por ejemplo, mientras el sujeto 027 muestra correspondencia clara entre las tres métricas con valores elevados en todas ellas, el sujeto 184 exhibe ERS intensa y coherencia alta pero GFP promedio, mientras que el sujeto 188 presenta coherencia relativamente elevada con GFP promedio y ERS media.

Los patrones de coherencia revelan dinámicas temporales distintivas según la fase de la tarea. Durante la codificación y recuperación, la mayoría de sujetos muestran incrementos de coherencia en frecuencias cercanas a theta, incluso más evidentes que las ERS en potencia. Estas activaciones presentan morfologías y distribuciones tiempo-frecuencia propias de cada participante que, aunque guardan cierta relación con las ERS en potencia, también muestran diferencias notables. Los decrementos en coherencia son más variables, apareciendo claramente solo en algunos sujetos.

Los patrones idiosincráticos individuales se manifiestan de forma diferencial en la coherencia. La intensa activación gamma del sujeto 009 entre 20-40 Hz y 1-2 segundos, tan prominente en el análisis de potencia, se replica con igual claridad en la coherencia. Sin embargo, otros patrones como los del mantenimiento temprano resultan mucho menos claros o incluso ausentes en esta métrica.

Estas observaciones sugieren que las tres métricas analizadas capturan aspectos complementarios de la dinámica neural. Aunque cada una refleja procesos distintos, pueden existir mecanismos subyacentes compartidos que generen patrones idiosincráticos observables simultáneamente en múltiples métricas, evidenciando la naturaleza multifacética de las diferencias individuales en el procesamiento neural.

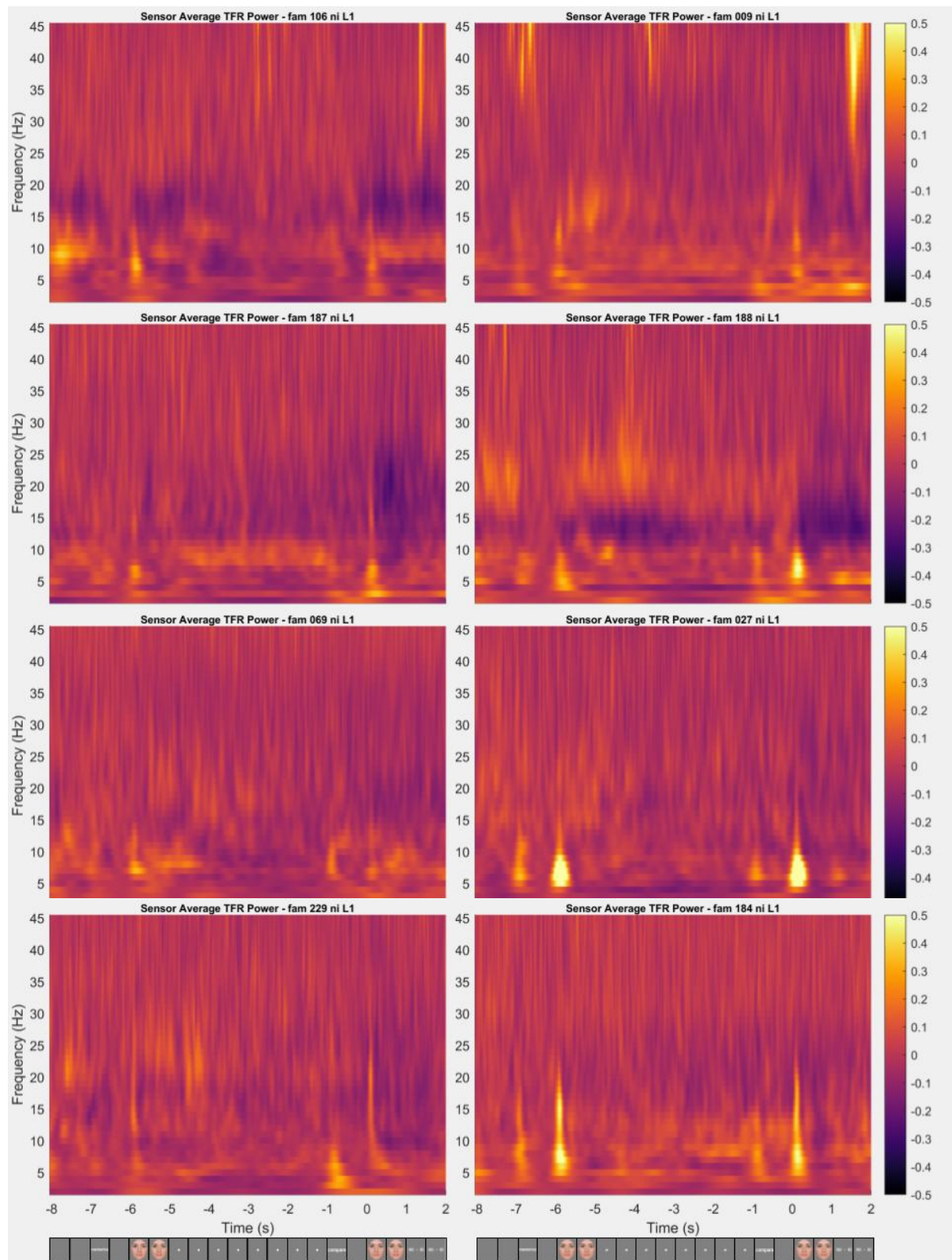


Figura 7.4.3. Coherencia TFR individual en sensores

Representación para 8 sujetos a lo largo de un ensayo de la tarea DMS. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de strength respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Nota: Escala de color limitada a valores absolutos máximos de 0.5 para mejorar la visualización.

7.5. Consistencia longitudinal individual

La segunda fase del análisis abordó la cuestión fundamental de si las marcadas diferencias individuales identificadas anteriormente representan características estables o simplemente reflejan variabilidad transitoria. Para ello, examiné la persistencia de estos patrones comparando mediciones realizadas con un intervalo de 2 a 3 años. Utilicé los mismos ocho sujetos seleccionados previamente, permitiendo una comparación directa entre la magnitud de las diferencias inter-sujeto observadas anteriormente y las diferencias intra-sujeto a lo largo del tiempo.

Es importante establecer que no esperaríamos que la actividad neural permanezca idéntica con el paso del tiempo. Durante los 2-3 años entre mediciones, los participantes experimentan procesos normales de envejecimiento cerebral y múltiples experiencias vitales que pueden modular la función neural. Resulta particularmente relevante que el periodo de pandemia COVID-19 ocurrió entre ambas mediciones, introduciendo factores únicos como los meses de confinamiento y las potenciales consecuencias neurológicas en quienes padecieron la enfermedad. Algunos estudios han documentado alteraciones electrofisiológicas asociadas al COVID-19 ([Cecchetti et al., 2022](#); [Kubota et al., 2021](#)), aunque sus efectos específicos sobre paradigmas cognitivos complejos permanecen sin caracterizar completamente.

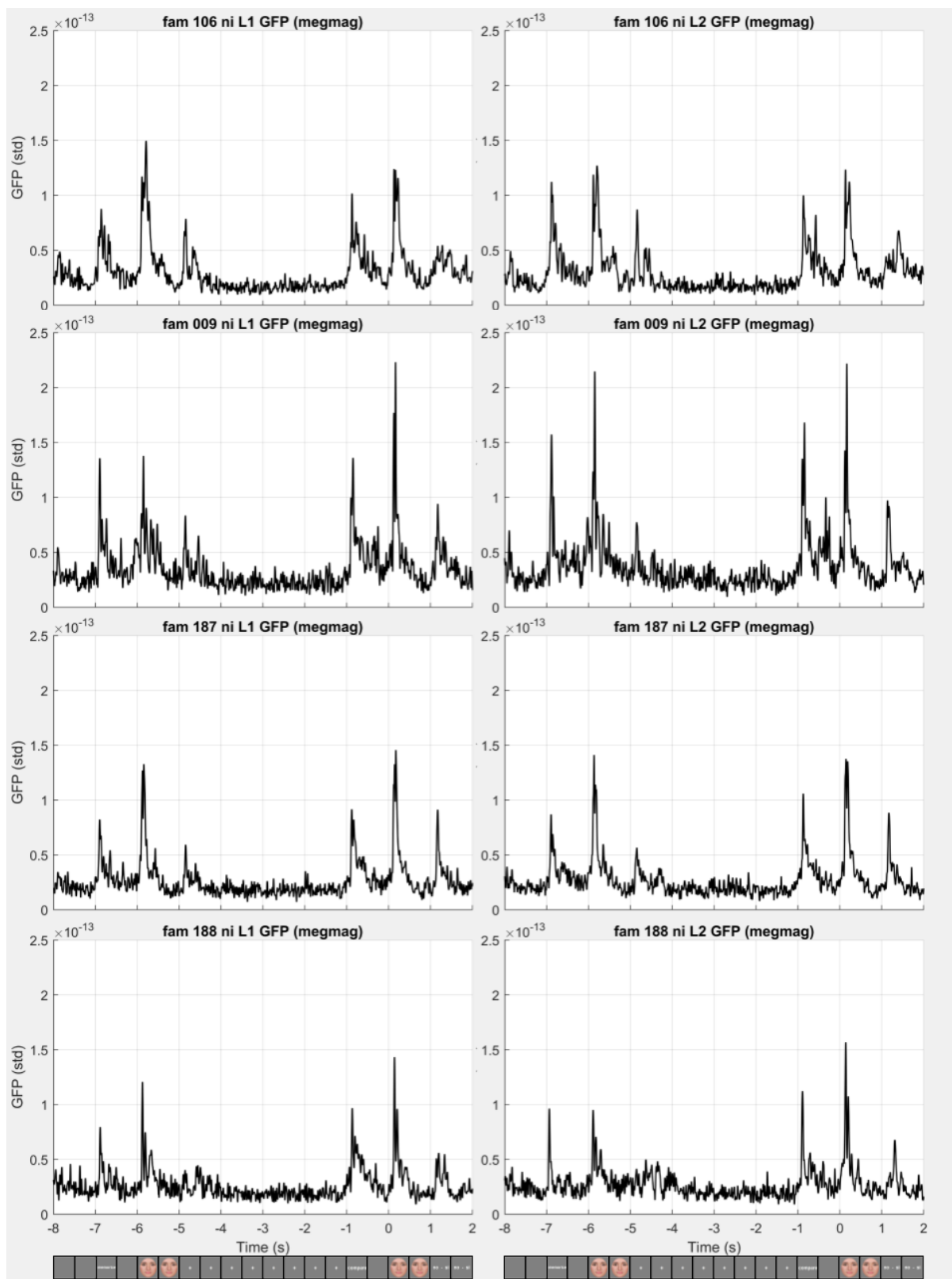
Como demuestran las siguientes subsecciones, pese a estos factores que harían esperable una gran variabilidad, los patrones característicos de cada individuo en las tres métricas analizadas exhiben una estabilidad temporal notable y sorprendente.

7.5.1. Campos evocados (ERFs)

La Figura 7.5.1 presenta la comparación longitudinal del GFP individual en el espacio de sensores para los ocho sujetos, contrastando mediciones separadas por 2-3 años.

El análisis visual revela un hallazgo fundamental: la variabilidad intra-sujeto entre sesiones es sistemáticamente menor que la variabilidad inter-sujeto observada anteriormente. Aunque la magnitud de los distintos componentes sufre cambios entre mediciones, la tendencia general se mantiene. Los sujetos que presentaban amplitudes de GFP reducidas respecto a la media grupal en la primera sesión tienden a conservar este patrón en la segunda medida (e.g., sujetos 069 y 229), mientras que aquellos con respuestas mayores tienden a mantener esta característica (e.g., sujetos 009 y 027).

La morfología característica de cada individuo muestra una consistencia aún más marcada que la magnitud. La forma específica de los picos, las tasas de decaimiento durante el mantenimiento y detalles sutiles como la presencia de actividad ante la cruz de fijación o la aparición de picos múltiples, tienden a replicarse entre sesiones. Esta preservación morfológica podría reflejar características fundamentales de los mecanismos neurales subyacentes en cada individuo, siendo potencialmente menos susceptibles a variaciones que la amplitud absoluta de la respuesta.



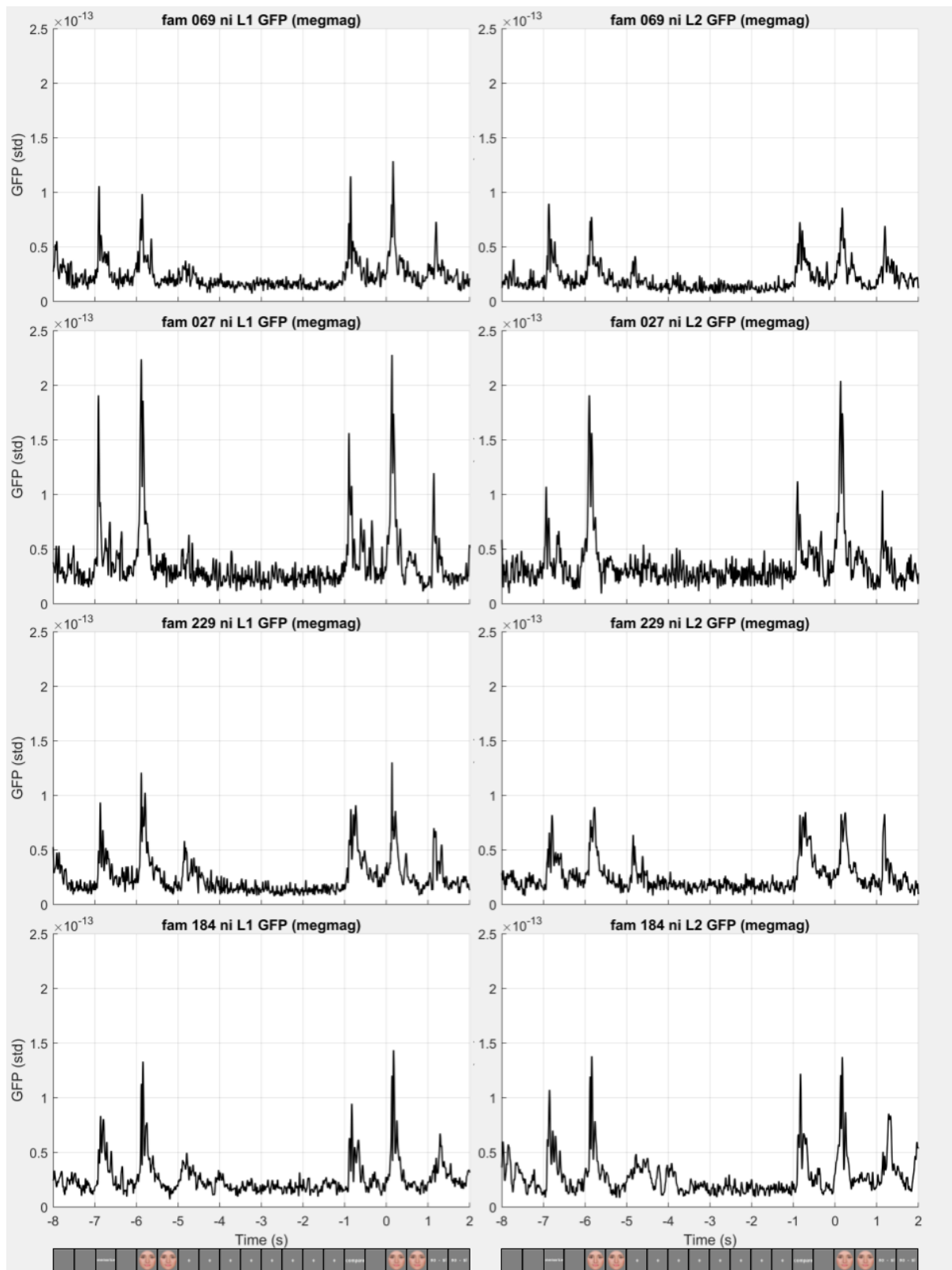


Figura 7.5.1. GFP longitudinal individual en sensores

Representación longitudinal para 8 sujetos a lo largo de un ensayo de la tarea DMS. Cada par de paneles muestra la primera (izquierda) y segunda (derecha) medición del mismo participante, separadas por 2-3 años. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Magnitud GFP (std). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

7.5.2. Potencia en tiempo-frecuencia

Tras constatar las importantes diferencias interindividuales en la potencia tiempo-frecuencia (sección 7.4.2), el análisis longitudinal revela un hallazgo fundamental: estas características individuales se preservan notablemente a lo largo del tiempo. La comparación visual de mediciones separadas por 2-3 años (Figura 7.4.5) muestra que, pese a las variaciones esperables, los patrones generales persisten con estabilidad sorprendente. Esta consistencia intraindividual contrasta marcadamente con la variabilidad interindividual y permite distinguir entre participantes a simple vista, sugiriendo que cada patrón TFR podría funcionar como una especie de "huella neural" característica de cada participante.

Esta estabilidad se manifiesta en múltiples niveles. En el nivel más básico, la intensidad global de las respuestas tiende a mantenerse como característica individual estable. Los participantes con ERS post-estímulo de magnitud elevada en la primera sesión generalmente conservan esta característica en la segunda medición (e.g., sujetos 027 y 184), mientras que quienes mostraban respuestas más atenuadas mantienen ese perfil (e.g., sujetos 069 y 229).

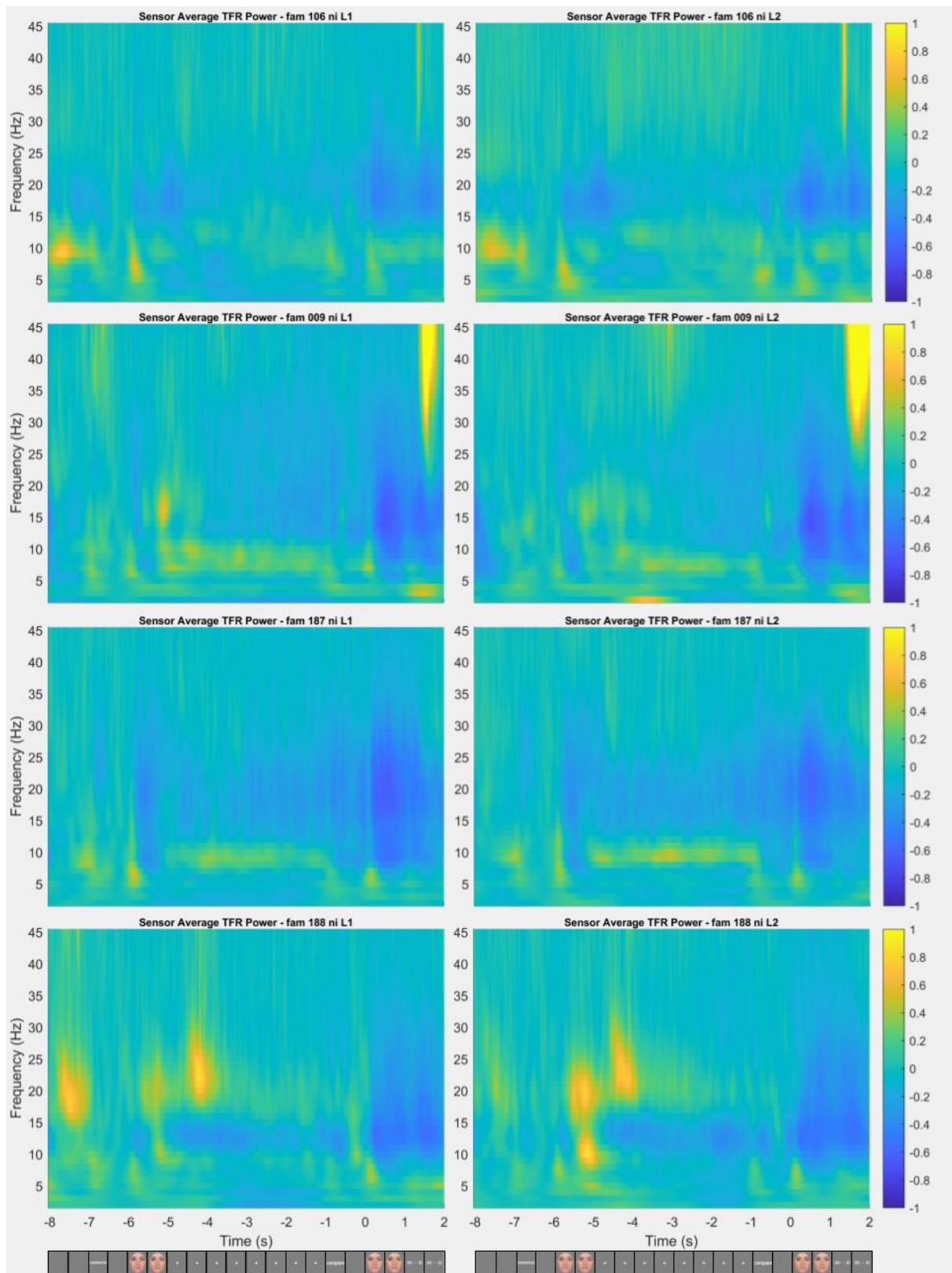
Las morfologías tiempo-frecuencia específicas de cada individuo también presentan notable estabilidad. Las características distintivas de cada TFR tienden a replicarse entre sesiones: la forma precisa de las activaciones, su extensión temporal y su distribución espectral. Algunos individuos muestran consistentemente ERS post-estímulo compactas y bien delimitadas en theta, mientras que otros mantienen activaciones más difusas que se extienden hacia frecuencias adyacentes.

Un aspecto particularmente revelador emerge del análisis de patrones aparentemente anómalos. Respuestas que inicialmente podrían interpretarse como artefactos por su atipicidad se replican fielmente en la segunda sesión, confirmando su naturaleza fisiológica. El participante 009 ejemplifica este fenómeno con su intensa ERS gamma (1-2s) que persiste entre mediciones.

La actividad al inicio del ensayo (-8 a -7s) también muestra estabilidad longitudinal. Los participantes generalmente mantienen sus patrones característicos (e.g., sujeto 106), aunque en algunos casos la magnitud puede variar entre sesiones, disminuyendo (e.g., sujeto 188) o aumentando (e.g., sujeto 229).

Durante el mantenimiento temprano (~500ms post-codificación) se observa igualmente consistencia longitudinal. Los participantes con ERS multifrecuencial mantienen este patrón en la segunda medida (e.g., sujetos 188 y 229), mientras que aquellos sin actividad generalmente permanecen así (e.g., sujeto 187).

Por motivos de concisión aquí presento únicamente los datos en el espacio de sensores. Sin embargo, realicé análisis equivalentes en el espacio de fuentes y por regiones cerebrales, que arrojaron resultados similares en cuanto a la consistencia de la actividad.



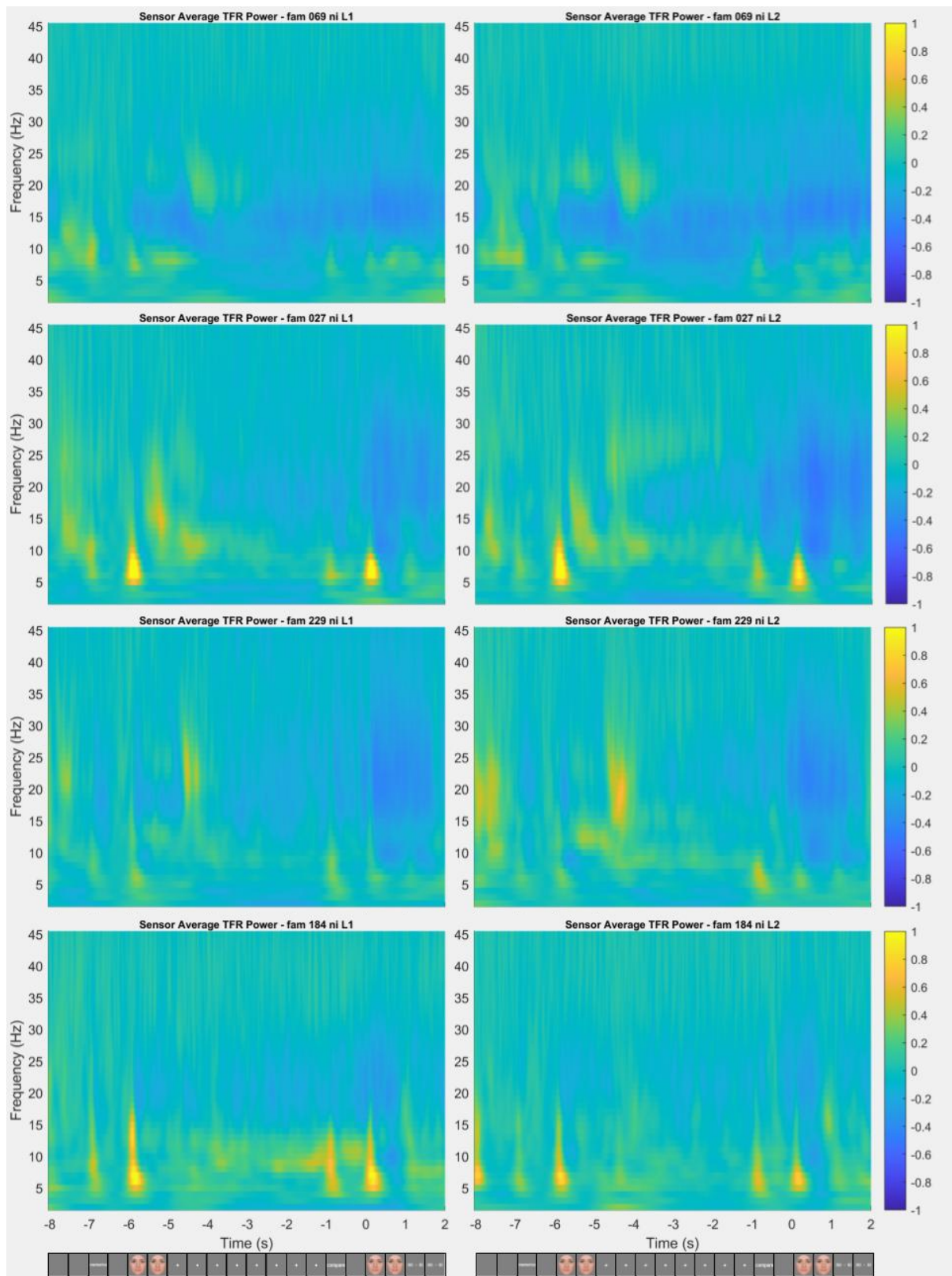


Figura 7.5.2. Potencia TFR longitudinal individual en sensores

Representación longitudinal para 8 sujetos a lo largo de un ensayo de la tarea. Cada par de paneles muestra la primera (izquierda) y segunda (derecha) medición del mismo participante, separadas por 2-3 años. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla. Nota: Escala de color limitada a valores absolutos máximos de 1 para mejorar la visualización.

7.5.3. Coherencia en tiempo-frecuencia

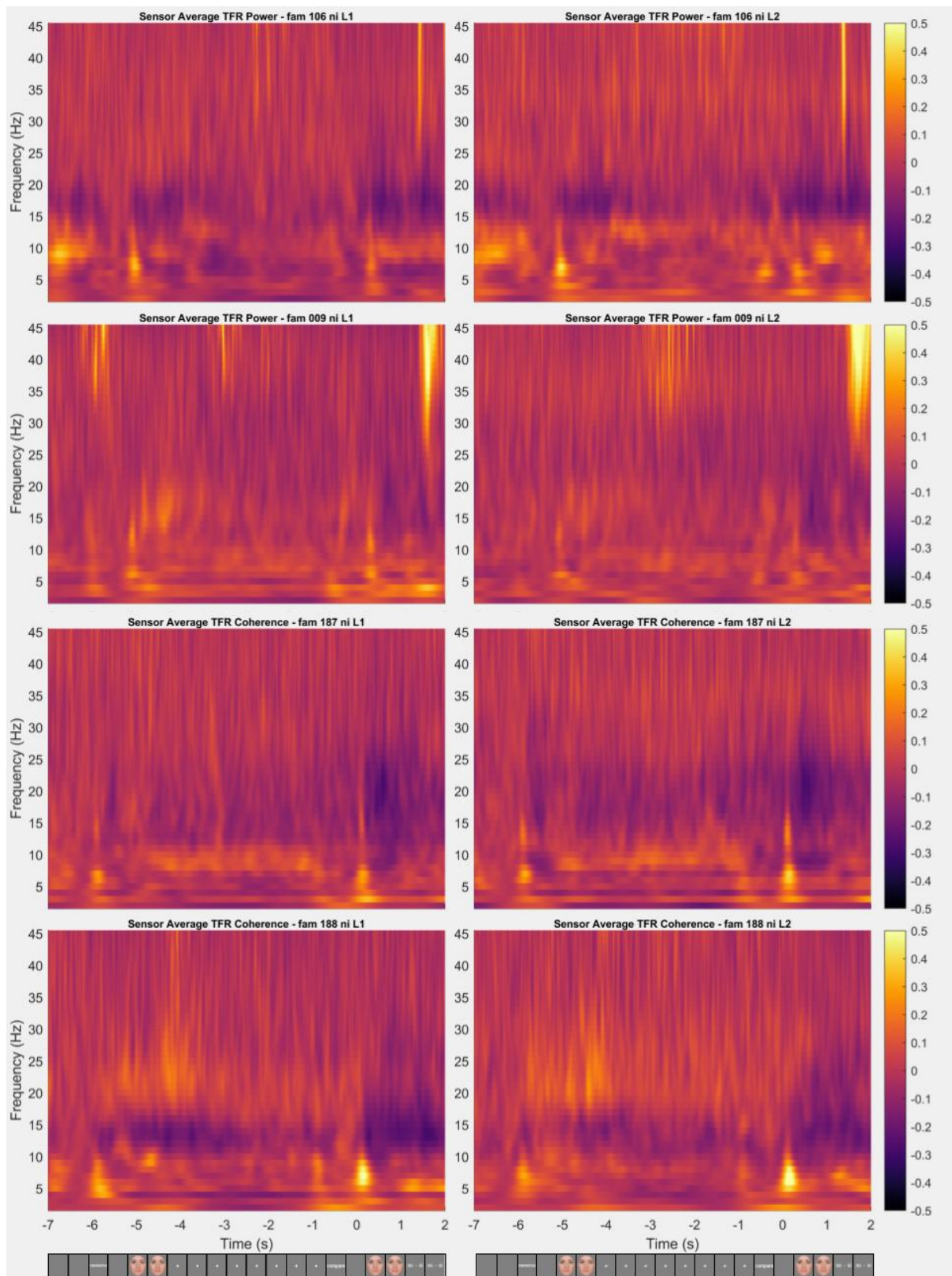
Al igual que con la potencia espectral, examiné la consistencia longitudinal de los patrones individuales de coherencia tiempo-frecuencia, previamente caracterizados por su notable variabilidad inter-sujeto (sección 7.4.3). La Figura 7.5.3 presenta la comparación de estos patrones entre sesiones de medición para los ocho sujetos.

El análisis visual revela que las "firmas" individuales de conectividad funcional muestran un patrón de preservación más complejo que el observado para la potencia espectral. Mientras ciertos aspectos de la coherencia demuestran estabilidad longitudinal, otros exhiben mayor variabilidad, sugiriendo que esta métrica captura dinámicas neurales con diferentes grados de estabilidad temporal.

Los incrementos de coherencia más prominentes muestran la mayor consistencia entre sesiones, particularmente aquellos asociados temporalmente con las ERS post-estímulo en frecuencias cercanas a theta. Por ejemplo, el sujeto 027 mantiene sus característicos picos de coherencia theta inmediatamente después de cada presentación de estímulo, preservando tanto su localización temporal como su extensión espectral. De manera similar, el sujeto 009 replica su distintivo patrón de aumento de coherencia gamma (1-2s), confirmando que incluso patrones de conectividad en altas frecuencias pueden constituir características individuales estables.

Los patrones generales de menor amplitud no asociados directamente a los estímulos presentan un comportamiento diferente. Mientras que en la potencia tiempo-frecuencia estos patrones mantenían considerable estabilidad, en la coherencia muestran menor similitud entre medidas. Esta diferencia podría deberse a la naturaleza misma de la coherencia como medida de relación entre señales, haciéndola más susceptible a la variabilidad temporal.

Pese a esta mayor variabilidad en ciertos aspectos, los perfiles de coherencia individuales siguen siendo generalmente distinguibles entre participantes. La combinación única de magnitud y distribución espectro-temporal de los incrementos en bandas específicas, junto con la presencia o ausencia de patrones particulares, permite la identificación visual de cada participante, aunque esta distinción resulta menos nítida que la lograda mediante los patrones de potencia.



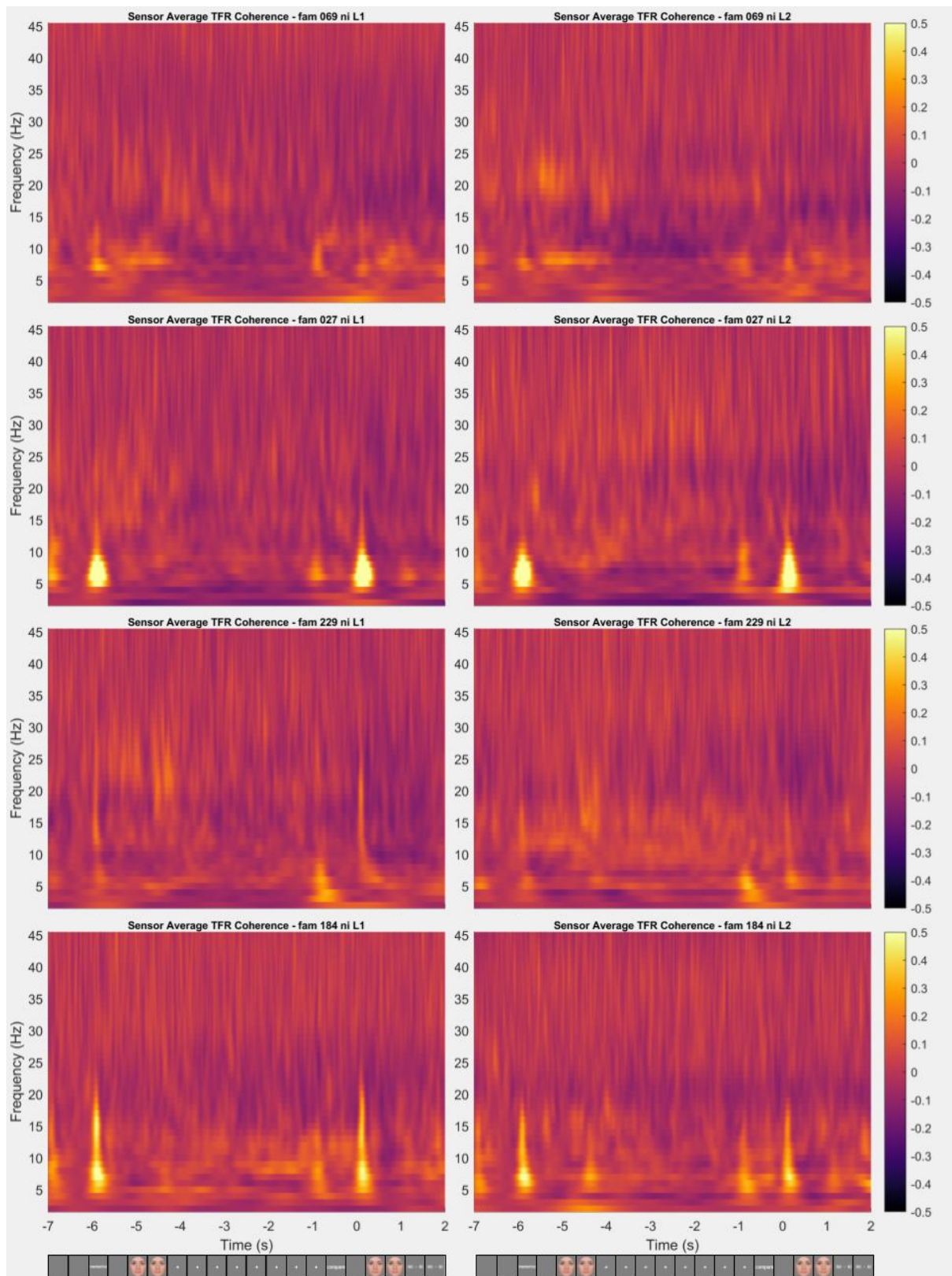


Figura 7.5.3. Coherencia TFR longitudinal individual en sensores

Representación longitudinal para 8 sujetos a lo largo de un ensayo de la tarea. Cada par de paneles muestra la primera (izquierda) y segunda (derecha) medición del mismo participante, separadas por 2-3 años. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de strength respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla. Nota: Escala de color limitada a valores absolutos máximos de 0.5 para mejorar la visualización.

7.6. Análisis cuantitativo. Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC)

Para cuantificar objetivamente la consistencia temporal observada en los análisis visuales previos, empleé el Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC). Esta medida estadística cuantifica la proporción de varianza total atribuible a diferencias estables entre sujetos, distinguiéndola de la varianza intra-sujeto a través del tiempo.

Este enfoque ofrece ventajas significativas. Permite realizar una cuantificación objetiva de la consistencia, superando la subjetividad inherente al reconocimiento visual de similitudes en los patrones. Además, proporciona valores para el conjunto de la muestra, permitiendo una comparación global.

Sin embargo, el ICC también presenta limitaciones. No captura los patrones globales de actividad que el ojo humano reconoce fácilmente, ya que mide la consistencia punto por punto en el espacio tiempo-frecuencia. Pequeños desplazamientos temporales o espectrales, que no alterarían sustancialmente la interpretación visual, pueden resultar en valores ICC bajos. Del mismo modo, patrones visualmente distintivos podrían no reflejarse claramente en los valores ICC.

Koo & Li, (2016) proponen unos umbrales para interpretar la fiabilidad: pobre (< 0.50), moderada ($0.50-0.75$), buena ($0.75-0.90$) y excelente (≥ 0.90). Estos puntos de corte son orientativos y dependen de numerosos factores, incluida la métrica específica y el intervalo entre mediciones. No es comparable repetir una prueba con cinco minutos de diferencia que hacerlo tras 2-3 años, cuando el envejecimiento y las experiencias vitales hacen esperables descensos en la consistencia. Aun así, estos umbrales proporcionan una referencia aproximada útil para contextualizar los resultados.

7.6.1. Campos evocados (ERFs)

El análisis ICC del GFP reveló un patrón de fiabilidad altamente dependiente del contexto temporal dentro de la tarea (Figura 7.6.1). Durante los intervalos post-estímulo, particularmente tras la presentación de caras en las fases de codificación y recuperación, el ICC alcanzó consistentemente valores superiores a 0.8, indicando fiabilidad de buena a excelente. Los valores máximos, superiores a 0.9, emergieron durante la fase de recuperación, sugiriendo que los procesos de reconocimiento generan respuestas especialmente estables.

En contraste, los periodos sin eventos discretos mostraron un patrón contrastante, con fiabilidad sustancialmente menor, oscilando alrededor de 0.4. Este patrón bifásico tiene una explicación neurofisiológica clara: durante el mantenimiento prolongado y la línea base, la amplitud del GFP se aproxima al nivel de ruido de fondo, reduciendo tanto la razón señal-ruido como la varianza inter-sujeto detectable.

El efecto del procesamiento temporal sobre la fiabilidad reveló aspectos adicionales sobre la naturaleza de la variabilidad intra-sujeto. La aplicación de suavizado temporal con ventanas de 50ms y 100ms (Figuras 7.7B-C) mejoró progresivamente los valores ICC, extendiendo las regiones de alta fiabilidad alrededor de los eventos. Este efecto sugiere que la latencia precisa de los componentes puede fluctuar entre sesiones, pero la morfología general de la respuesta dentro de ventanas temporales más amplias constituye una característica individual más robusta.

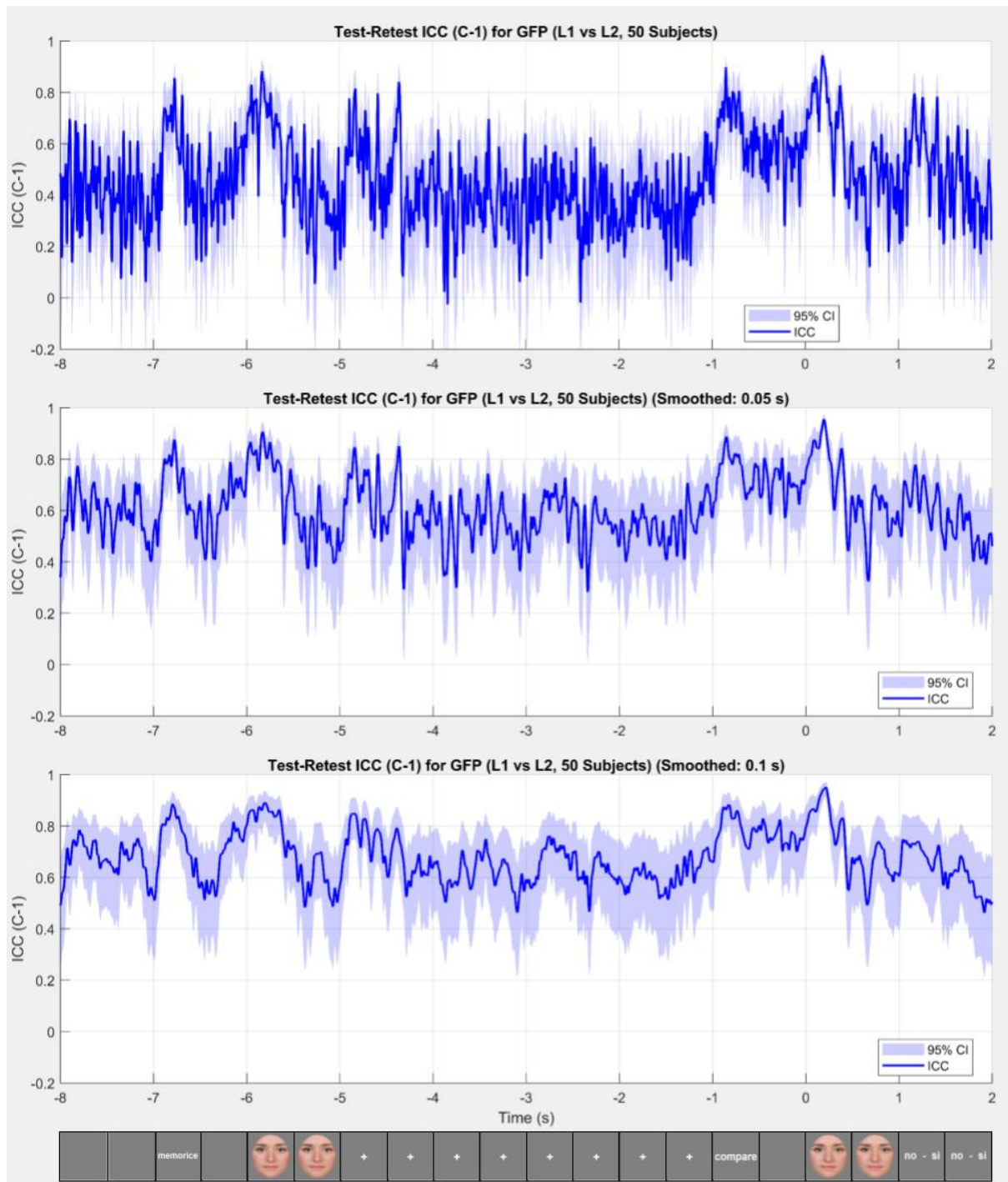


Figura 7.6.1. Fiabilidad longitudinal (ICC) del GFP en sensores

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea (n=50). Los paneles muestran el efecto del suavizado temporal: (A) sin suavizado, (B) con suavizado de 50 ms y (C) con suavizado de 100 ms. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Valor del ICC. Línea azul: Valor estimado. Área sombreada: Intervalo de confianza al 95%. Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

7.6.2. Potencia en tiempo-frecuencia

El análisis ICC de la potencia tiempo-frecuencia reveló patrones de fiabilidad que validan cuantitativamente las "huellas neurales" individuales observadas en las secciones previas (Figura 7.6.2). Las regiones tiempo-frecuencia de máxima consistencia longitudinal alcanzan valores excelentes ($ICC > 0.9$), mientras que áreas más extensas mantienen buena consistencia ($ICC > 0.75$). Los pasos tiempo-frecuencia con mayor fiabilidad corresponden precisamente a aquellos identificados como más robustos en el Estudio 2 y confirmados a nivel individual: los patrones ERS y ERD post-estímulo y la actividad alfa sostenida durante el mantenimiento.

La fase de recuperación exhibe consistentemente los valores ICC más elevados, superiores a 0.9 en múltiples pasos tiempo-frecuencia. Esta fiabilidad excepcional, superior incluso a la observada durante la codificación y el mantenimiento, posiciona los análisis durante esta fase como candidatos privilegiados para el desarrollo de biomarcadores.

En marcado contraste, las bandas extremas del espectro mostraron una fiabilidad sistemáticamente reducida. La actividad gamma (> 30 Hz) presentó valores ICC próximos a cero en la mayor parte del espacio tiempo-frecuencia, salvo excepciones puntuales correspondientes a participantes con patrones gamma idiosincráticos previamente identificados. La actividad delta (< 4 Hz) exhibió limitaciones similares, sugiriendo que estas frecuencias extremas capturan procesos más variables o son más susceptibles a factores técnicos.

El periodo de línea base mostró valores ICC uniformemente bajos, resultado esperado del proceso de normalización que minimiza la varianza en este intervalo por diseño. Este artefacto metodológico no compromete la validez de los hallazgos en otras ventanas temporales. Los patrones de fiabilidad descritos se replicaron sistemáticamente en los análisis del espacio de fuentes, aunque estos resultados no se presentan aquí por motivos de concisión.

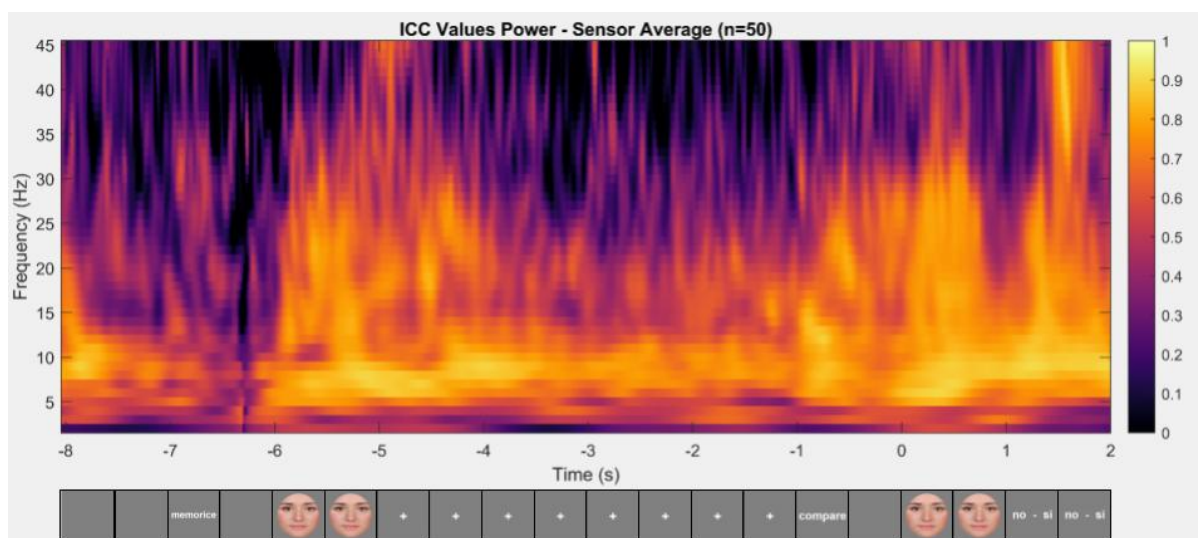


Figura 7.6.2. Fiabilidad longitudinal (ICC) de la potencia TFR en sensores

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea (n=50). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: ICC de 0 a 1, calculado sobre el cambio relativo de potencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

7.6.3. Coherencia en tiempo-frecuencia

El análisis ICC de la coherencia tiempo-frecuencia reveló un patrón de fiabilidad más complejo que el observado para la potencia, reflejando la naturaleza más variable de las medidas de conectividad funcional (Figura 7.6.3). Aunque se identificaron regiones con buena consistencia ($ICC > 0.75$), estas áreas resultaron más circunscritas espacial y temporalmente que sus contrapartes en el análisis de potencia.

Las regiones de mayor fiabilidad correspondieron precisamente a los incrementos de coherencia más prominentes identificados tanto en el Estudio 2 como en los análisis individuales: los aumentos en theta post-estímulo durante codificación y recuperación. Estos incrementos, temporalmente alineados con los patrones ERS en potencia, demostraron ser características estables de la conectividad funcional individual. La coherencia alfa durante el mantenimiento también exhibió consistencia longitudinal sustancial, sugiriendo que los patrones de sincronización inter-regional durante el mantenimiento en memoria constituyen rasgos neurofisiológicos estables.

La menor fiabilidad global de la coherencia respecto a la potencia puede reflejar múltiples factores. Como medida de relación entre señales, la coherencia es intrínsecamente más sensible a pequeñas variaciones. Mientras la potencia captura actividad local relativamente independiente, la coherencia requiere sincronización precisa entre regiones, un proceso potencialmente más susceptible a fluctuaciones temporales.

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para el desarrollo de biomarcadores basados en MEG. Las medidas de potencia emergen como candidatos robustos por su excelente fiabilidad en una gran parte del espectro de tiempo-frecuencia de la tarea completa. Las medidas de coherencia, en cambio, parecen requerir una selección más cuidadosa, focalizándose en ventanas tiempo-frecuencia con consistencia longitudinal adecuada: principalmente la activación post-estímulo durante codificación y recuperación, y la activación alfa sostenida durante el mantenimiento.

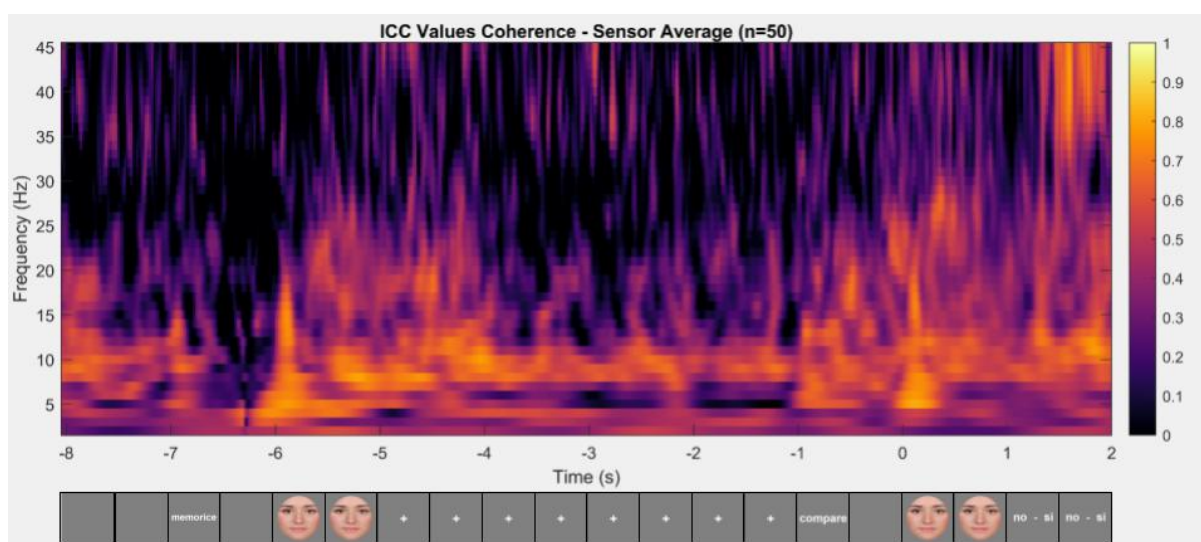


Figura 7.6.3. Fiabilidad longitudinal (ICC) de la coherencia TFR en sensores

Representación a lo largo de un ensayo de la tarea (n=50). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: ICC de 0 a 1, calculado sobre el cambio relativo de coherencia respecto a línea base (-6.45 a -6.15 s). Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

7.7. Conclusiones del Estudio 3

Este capítulo investiga en detalle la variabilidad interindividual y la consistencia longitudinal de la actividad MEG durante la tarea DMS. Mediante un enfoque multimétrico que abarca campos evocados (ERFs), potencia tiempo-frecuencia y coherencia tiempo-frecuencia, he examinado la estabilidad de las respuestas neurales individuales a lo largo de 2-3 años. Los resultados revelan una marcada diversidad en los perfiles electrofisiológicos entre participantes, junto con una notable persistencia de estas características individuales a través del tiempo. Estas características, especialmente en las medidas de potencia, son tan distintivas y consistentes que funcionan como "huellas neurales", permitiendo distinguir a simple vista entre participantes basándose únicamente en sus patrones de actividad cerebral.

Los análisis cualitativos demuestran que cada participante exhibe patrones distintivos en todas las métricas examinadas. Mientras el GFP muestra variaciones principalmente en morfología y magnitud, los análisis tiempo-frecuencia desvelan una riqueza aún mayor de perfiles idiosincráticos, abarcando tanto la magnitud de patrones comunes como la presencia de activaciones únicas. Las tres métricas capturan aspectos complementarios de la variabilidad individual, proporcionando una caracterización multidimensional de cada participante.

La validación cuantitativa mediante ICC confirma la estabilidad de estas huellas neurales. La potencia tiempo-frecuencia emerge como la métrica más robusta, con valores ICC excelentes (> 0.9) en múltiples ventanas, alcanzando su máxima consistencia durante la fase de recuperación.

Los ERFs también demuestran alta consistencia, particularmente en las respuestas inmediatas a la presentación de estímulos durante codificación y recuperación. El suavizado temporal mejora sustancialmente los valores ICC de los ERFs, sugiriendo que la morfología general y la energía de los componentes pueden ser más estables que medidas temporales concretas como la latencia de picos.

La coherencia, aunque con valores ICC menores que las otras métricas, demostró buena consistencia en ventanas tiempo-frecuencia específicas, especialmente en las activaciones post-estímulo y la activación sostenida durante el mantenimiento. Esta métrica parece requerir por tanto una selección más cuidadosa de las ventanas de análisis. Los patrones de fiabilidad observados informan directamente la selección y aplicación de cada métrica como potencial biomarcador.

La consistencia longitudinal observada tiene además utilidad metodológica. Proporciona una herramienta valiosa para el control de calidad: las características que se replican consistentemente en el mismo participante probablemente representan actividad fisiológica genuina, mientras que patrones únicos a una sesión sugieren artefactos. Esta lógica guió decisiones críticas en esta tesis, incluyendo la exclusión de participantes con artefactos persistentes.

En conjunto, estos hallazgos no solo confirman la existencia y persistencia de perfiles electrofisiológicos individuales, sino que también proporcionan una evaluación crítica de la robustez de diferentes métricas MEG analizadas. Establecen así una base indispensable para interpretar los resultados de futuros estudios y para seleccionar de forma informada candidatos a biomarcadores basados en MEG.

Capítulo 8. Estudio 4: “Early visual alterations in individuals at-risk of Alzheimer’s disease: a multidisciplinary approach”

8.1. Motivación del Estudio 4

Los estudios previos han establecido la base teórica y metodológica necesaria para esta tesis doctoral: la revisión sistemática sobre el potencial de EEG y MEG como biomarcadores, la caracterización detallada de los patrones MEG durante la tarea DMS, y la demostración de su fiabilidad como "huellas neurales" individuales. Con estos fundamentos establecidos, los siguientes capítulos presentan estudios empíricos con distintos grupos de riesgo de la enfermedad, todos ellos englobados en el proyecto marco descrito en el capítulo 4.

El cuarto estudio de esta tesis investiga alteraciones visuales tempranas en personas con riesgo de desarrollar Alzheimer y su relación con medidas electrofisiológicas obtenidas mediante MEG. Se publicó en enero de 2023 en *Alzheimer's Research & Therapy*, bajo el título “Early visual alterations in individuals at-risk of Alzheimer’s disease: a multidisciplinary approach”

Este trabajo surgió de una colaboración con un equipo de investigadores de la Facultad de Oftalmología de la Universidad Complutense de Madrid, pertenecientes al Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Este equipo, integrado en el mismo proyecto multidisciplinar que engloba mi tesis, había encontrado recientemente resultados relevantes sobre alteraciones oftalmológicas en sujetos con mayor riesgo genético y familiar de desarrollar Alzheimer. Sus hallazgos mostraban diferencias en la agudeza visual, la sensibilidad al contraste y el grosor de ciertas capas de la retina. A raíz de estos resultados, nos propusieron realizar una colaboración para investigar si dichas alteraciones podrían relacionarse con el procesamiento visual cortical medido mediante MEG durante la visualización de caras en nuestra tarea cognitiva.

El trabajo conecta directamente con los objetivos 3 y 4 de la tesis. Por un lado, analiza transversalmente las diferencias entre grupos de riesgo durante la visualización de caras en la tarea cognitiva y, por otro, correlaciona los cambios en la actividad cortical con los hallazgos del grupo de Oftalmología dentro del proyecto conjunto.

Es importante señalar que, como comenté en capítulos anteriores, este fue el primer estudio que realicé cronológicamente dentro de mi línea de investigación. Por este motivo, el trabajo utiliza aproximaciones metodológicas que fueron refinadas posteriormente y no incorpora algunos conceptos teóricos, aunque estos se utilizaran en los dos estudios presentados previamente. La nomenclatura ilustra esta evolución. En el artículo original utilizamos términos como "cambios en potencia" y "activación post-estímulo". Sin embargo, tras revisar la literatura, reconocí que, aunque existen divergencias terminológicas, "ERS post-estímulo" es el término más preciso y establecido para describir los cambios respecto a la línea base que medimos.

El artículo original está disponible en la revista de publicación (doi.org/10.1186/s13195-023-01166-0). Como partes del artículo ya han sido previamente descritas en capítulos previos, presento aquí una descripción adaptada que evita repeticiones innecesarias y busca integrar la información de manera coherente, en lugar de reproducir textualmente el artículo. He buscado equilibrar la fidelidad al artículo publicado con la coherencia del manuscrito completo. He decidido mantener la nomenclatura original sobre cambios en potencia, en lugar de hablar de ERS, para preservar la integridad del trabajo publicado, aunque conviene tenerlo presente para interpretar los resultados de forma integrada con el resto de la tesis.

8.2. Resumen

Antecedentes: Las personas sanas con alto riesgo de desarrollar Alzheimer presentan alteraciones detectables mediante medidas oftalmológicas, así como cambios en su actividad electrofisiológica cerebral en estado de reposo. Sin embargo, aún se desconoce si esas alteraciones oftalmológicas guardan alguna relación con la actividad electrofisiológica durante el procesamiento visual.

Objetivos e hipótesis: El objetivo de este estudio fue investigar posibles diferencias en el funcionamiento visual y grosor de retina en individuos con alto riesgo de desarrollar Alzheimer, y explorar posibles asociaciones entre medidas oftalmológicas y registros electrofisiológicos de MEG durante la visualización de caras. Nuestra hipótesis planteaba que, específicamente en el grupo de alto riesgo, existirían correlaciones significativas entre las medidas oftalmológicas (agudeza visual, sensibilidad al contraste y grosor macular) con la actividad electrofisiológica medida mediante MEG.

Métodos: Evaluamos diferencias en agudeza visual, sensibilidad al contraste y grosor macular en 144 sujetos sanos clasificados según su nivel de riesgo de Alzheimer. Paralelamente, analizamos la correlación de estas medidas oftalmológicas con parámetros electrofisiológicos de MEG, específicamente con la latencia del componente visual M100 y la potencia en el análisis de tiempo-frecuencia durante la visualización de caras en una tarea cognitiva.

Resultados: Los individuos con alto riesgo mostraron una mayor agudeza visual que los de bajo riesgo. Además, en el grupo de alto riesgo, una mayor agudeza visual se relacionaba con menor latencia en el componente M100 y mayor potencia en un clúster específico de tiempo-frecuencia. Estas relaciones no aparecieron en el grupo de bajo riesgo. Las asociaciones con otras variables oftalmológicas mostraron tendencias similares, aunque no alcanzaron significación estadística tras corregir por comparaciones múltiples.

Discusión: Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que relaciona directamente medidas oftalmológicas y electrofisiológicas en personas sanas con distinto riesgo de desarrollar Alzheimer. Los hallazgos, especialmente el inesperado aumento en la agudeza visual entre sujetos de alto riesgo y su relación con la actividad electrofisiológica relacionada con la visión (presente solo en este grupo), podrían reflejar una hiperactivación temprana derivada de mecanismos compensatorios o procesos patológicos tempranos. Estos resultados, no descritos previamente en la literatura, podrían tener potencial como biomarcadores para la detección temprana del Alzheimer.

8.3. Introducción

El Alzheimer no solo se asocia con alteraciones en el cerebro y las funciones cognitivas, sino que también se vincula con patología retiniana y disfunción visual (Cabrera DeBuc et al., 2019; Hart et al., 2016). Un ejemplo claro es que la acumulación de proteína A β no se limita al tejido cerebral, sino que también se deposita en distintas capas de la retina. Como la retina forma parte del sistema nervioso central y está compuesta por capas de neuronas interconectadas, puede verse afectada por procesos patológicos similares a los que ocurren en el cerebro. Esta conexión entre retina y cerebro resulta especialmente valiosa para la investigación, ya que la transparencia del ojo humano permite utilizar técnicas de imagen no invasivas, como la tomografía de coherencia óptica (OCT), para observar directamente posibles cambios en el grosor y la estructura de la retina. Este enfoque abre nuevas posibilidades en la búsqueda de biomarcadores tempranos, utilizando métodos que hasta hace poco no se habían considerado con este fin específico.

Diversos grupos de investigación, incluido nuestro equipo colaborador, han documentado alteraciones en la función visual y la morfología retiniana de pacientes con Alzheimer, incluso en fases tempranas y MCI (den Haan et al., 2017; Salobrar-García et al., 2015, 2019). Cuando iniciamos este trabajo, los estudios sobre estas alteraciones en etapas preclínicas y en individuos con riesgo aumentado comenzaban a emerger, apuntando a diferencias significativas en la estructura retiniana (Santos et al., 2018; van de Kreeke et al., 2019). Concretamente, nuestro grupo colaborador, utilizando datos del mismo proyecto en el que se enmarca esta tesis, había encontrado que los participantes con mayor riesgo genético y familiar presentaban diferencias en el grosor de varias capas de la retina (López-Cuenca et al., 2020). También habían observado diferencias en la agudeza visual y la sensibilidad al contraste en estos individuos, aunque estos hallazgos aún no se habían publicado.

Considerando que la retina constituye la primera vía de entrada de la información visual al sistema nervioso central, nos preguntamos si estas alteraciones retinianas y las diferencias en función visual relacionadas con el riesgo de Alzheimer podrían vincularse con cambios en el procesamiento cortical de estímulos visuales. Para investigar esta posible relación, que hasta donde sabíamos no había sido explorada previamente, decidimos utilizar registros de MEG durante la visualización de caras en nuestra tarea cognitiva. Aunque no contábamos con muchos estudios similares para formular hipótesis precisas, encontramos una investigación en población con alteraciones retinianas por degeneración macular, donde una mejor agudeza visual se relacionaba con una latencia más corta y una amplitud más elevada de la P100, únicamente en la población con alteraciones (Negishi et al., 2001).

Basándonos en estos antecedentes, seleccionamos dos variables de MEG para nuestro análisis. Primero, la latencia de la M100 tras la presentación de las caras, el equivalente magnético de la P100 registrada con EEG. Segundo, la potencia en tiempo-frecuencia durante la activación posterior a la presentación de la cara. Elegimos esta medida en lugar de la amplitud de la M100 por razones metodológicas. La amplitud registrada en el espacio de sensores es muy sensible a efectos como la distancia al casco o la estructura craneal. Aunque la reconstrucción de fuentes mediante técnicas como el beamformer mejora esta limitación, la señal sigue siendo vulnerable al ruido. En contraste, la potencia en tiempo-frecuencia ofrece mayor fiabilidad y robustez.

8.4. Objetivos e hipótesis

A partir de los hallazgos previos sobre alteraciones visuales en poblaciones con riesgo de Alzheimer y en la literatura sobre procesamiento visual, establecimos tres objetivos específicos:

Objetivo 1: Analizar si existen diferencias en la agudeza visual entre grupos con mayor o menor riesgo de desarrollar Alzheimer.

Objetivo 2: Analizar si existen diferencias en la sensibilidad al contraste entre estos grupos.

Objetivo 3: Analizar si existen diferencias en el grosor de las distintas capas de la retina entre grupos.

Para cada medida oftalmológica, formulamos hipótesis específicas sobre su relación con los parámetros electrofisiológicos. En todos los casos, esperábamos que estas relaciones aparecieran solo en el grupo de mayor riesgo:

- **Hipótesis 1.1:** En el grupo de mayor riesgo, la agudeza visual presentará una relación negativa con la latencia de la M100 (a mayor agudeza, menor latencia).
- **Hipótesis 1.2:** En el grupo de mayor riesgo, la agudeza visual presentará una relación positiva con la potencia en tiempo-frecuencia (a mayor agudeza, mayor potencia).
- **Hipótesis 2.1:** En el grupo de mayor riesgo, la sensibilidad al contraste presentará una relación negativa con la latencia de la M100 (a mayor sensibilidad, menor latencia).
- **Hipótesis 2.2:** En el grupo de mayor riesgo, la sensibilidad al contraste presentará una relación positiva con la potencia en tiempo-frecuencia (a mayor sensibilidad, mayor potencia).
- **Hipótesis 3:** Para el grosor de las capas retinianas, no formulamos una hipótesis direccional específica a priori, ya que, dependiendo de la capa analizada, el grosor puede estar aumentado o disminuido en el grupo de riesgo. Exploramos si el grosor de las diferentes capas se relacionaba con la latencia de la M100 y la potencia en tiempo-frecuencia, independientemente de la dirección.

En esta tesis me centro especialmente en los aspectos relacionados con las medidas de MEG y su correlación con los hallazgos oftalmológicos, ya que son los que se integran con el marco general de mi investigación. Los hallazgos puramente oftalmológicos fueron realizados por el equipo colaborador y constituyen un área de especialización distinta a la mía.

8.5. Métodos

8.5.1. Participantes

Los participantes de este estudio provienen de la cohorte total del proyecto marco descrita en el capítulo 4 (Sección 4.2.1), sobre la que se aplicaron criterios de exclusión adicionales organizados en cinco categorías principales:

Datos incompletos: Excluimos participantes que carecían de evaluación oftalmológica completa, caracterización genética, imágenes de resonancia magnética o evaluación neuropsicológica.

Salud ocular: La evaluación oftalmológica se consideró válida solo cuando los participantes cumplían todas estas condiciones:

1. Ausencia de enfermedad ocular o patología del polo posterior (degeneración macular, drusas, glaucoma o sospecha de glaucoma, membrana epirretiniana o malformación congénita).
2. Agudeza visual mejor corregida superior a 20/40.
3. Error refractivo menor de ± 5 dioptrías.
4. Presión intraocular inferior a 20 mmHg.

Anormalidades cerebrales: Excluimos participantes que presentaban anomalías cerebrales significativas o artefactos importantes en las imágenes de resonancia magnética.

Estado cognitivo: Establecimos dos criterios de exclusión neuropsicológica:

- Puntuación menor de 25 en el Mini-Mental State Examination (MMSE), tras realizar los ajustes correspondientes por edad y nivel educativo según el procedimiento establecido por (Blesa et al., 2001).
- Rendimiento por debajo del percentil 10 en su población normativa en la subescala de Memoria Lógica del Test de Memoria de Wechsler III, considerando tanto la recuperación de unidades como de temas.

Historia clínica: Excluimos participantes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, neurológicos o condiciones médicas severas que pudieran interferir con los resultados.

Muestra final

Tras aplicar los criterios de exclusión, obtuvimos una muestra final de 144 personas. Para analizar adecuadamente los factores de riesgo de Alzheimer, estratificamos esta muestra según tres variables clave:

La primera variable fue la historia familiar, distinguiendo entre participantes con al menos un familiar de primer grado diagnosticado con Alzheimer (FH+) y aquellos sin antecedentes familiares de la enfermedad (FH-). La segunda variable considerada fue la edad, separando a los participantes en dos grupos: adultos de mediana edad (40-60 años) y adultos mayores (más de 60 años). Por último, como tercer factor de estratificación, consideramos el perfil genético, diferenciando entre portadores de al menos un alelo *APOE4* (ApoE $\epsilon 4+$), y no portadores de este alelo (ApoE $\epsilon 4-$).

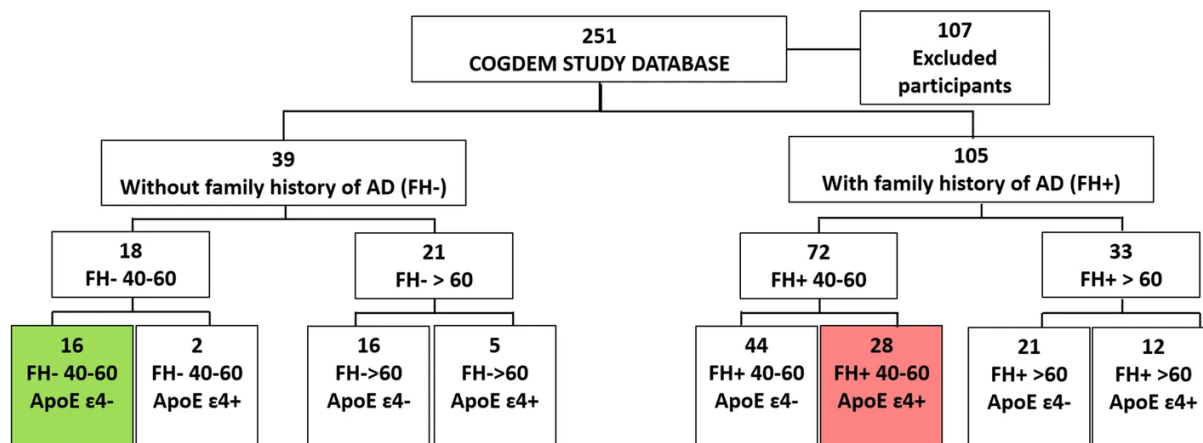


Figura 8.5.1. Diagrama de selección y estratificación de la muestra del Estudio 4

FH: Historia familiar de Alzheimer. 40-60 y >60: Grupos de edad en años. ApoE ε4: Genotipo de apolipoproteína E. Recuadros coloreados: Grupos principales de comparación estricta.

Estrategia analítica

Basándonos en la estratificación, nos centramos en dos comparaciones principales:

1. **Comparación amplia:** Contrastamos los grupos con historia familiar positiva (FH+, n=105) y negativa (FH-, n=39). Esta aproximación ofrece la ventaja de un mayor tamaño muestral, aumentando la potencia estadística, pero introduce más variables de confusión como diferencias de edad y distribución del alelo *APOE4*.
2. **Comparación específica:** Contrastamos entre FH+40-60ε4+ (n=28) y FH-40-60ε4- (n=16). Esta comparación, aunque cuenta con menos participantes, ofrece mayor homogeneidad demográfica y maximiza las diferencias de riesgo al contrastar el grupo de mayor riesgo con el de menor riesgo.

Aunque idealmente un diseño factorial completo 2×2×2 (historia familiar × grupo de edad × *APOE*) habría permitido analizar las interacciones entre estos tres factores de riesgo, no pudimos implementar este enfoque debido a las limitaciones en el tamaño muestral, la insuficiente potencia estadística resultante, y las asimetrías en las características demográficas entre los diferentes subgrupos.

Datos demográficos

Antes de proceder con el análisis de las variables principales del estudio, evaluamos las características demográficas y cognitivas básicas de los grupos para identificar posibles variables de confusión. La Tabla 8.5.1 muestra la comparación entre los grupos tanto para el análisis amplio (FH+ vs. FH-) como para el análisis específico (FH+40-60ε4+ vs. FH-40-60ε4-).

Al analizar los datos, encontramos una diferencia significativa en la edad entre los grupos FH+ y FH- en la comparación amplia, siendo los participantes sin antecedentes familiares (FH-) ligeramente mayores que aquellos con historia familiar de Alzheimer (FH+). Para el resto de variables demográficas y cognitivas no detectamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las dos comparaciones.

	FH- (n=39)	FH+ (n=105)	p-valor	Tamaño del efecto	FH-40-60ε4- (n=16)	FH+40-60ε4+ (n=28)	p-valor	Tamaño del efecto
Sexo (H/M)	15/24	38/67	0.846	0.02 (0.00, 0.19)	3/13	9/19	0.490	0.14 (0.00, 0.42)
Edad (a)	61.1 ± 7.6	57.7 ± 6.3	*0.029	0.18 (0.02, 0.35)	54.0 ± 2.5	53.6 ± 4.5	0.742	0.05 (0.00, 0.34)
Educación	4.7 ± 0.6	4.6 ± 0.6	0.404	0.07 (0.00, 0.23)	4.7 ± 0.6	4.6 ± 0.6	0.539	0.09 (0.00, 0.36)
MMSE	28.3 ± 1.0	28.3 ± 1.1	0.750	0.03 (0.00, 0.20)	28.1 ± 0.9	28.6 ± 1.0	0.102	0.25 (0.02, 0.52)

Tabla 8.5.1. Datos demográficos de la muestra del Estudio 4

Los valores se presentan como Media ± Desviación estándar. La educación se midió como el nivel máximo de educación formal. El MMSE fue estandarizado según Blesa et al., (2001). Análisis estadístico: Comparaciones entre grupos mediante prueba chi-cuadrado (sexo) o prueba de suma de rangos de Wilcoxon con corrección de continuidad (otras variables). Tamaño del efecto: V de Cramer (sexo) o r de Wilcoxon (otras variables), ambas con intervalos de confianza al 95%. *p < 0.05.

8.5.2. Genotipado y resonancia magnética

Los procedimientos de genotipado y adquisición de imágenes por resonancia magnética se detallan en la sección de Métodos Generales del capítulo 4 (Sección 4.2).

Clasificamos a los participantes según su genotipo *APOE* en dos categorías: portadores de las variantes *APOE* ε3/ε4 y *APOE* ε4/ε4 fueron considerados *APOE* ε4+, mientras que aquellos con *APOE* ε2/ε3 y *APOE* ε3/ε3 se clasificaron como *APOE* ε4-.

8.5.3. Análisis oftalmológico

La evaluación oftalmológica comenzó con una entrevista telefónica para conocer el historial visual de todos los participantes. Durante este primer cribado, 44 sujetos declinaron participar en esta parte del estudio y otros 17 fueron excluidos por presentar patologías oculares previas que podrían interferir con las mediciones de OCT.

Los 190 participantes restantes acudieron a la clínica para una evaluación ocular completa. Para estandarizar los análisis, se seleccionó aleatoriamente un solo ojo de cada participante. El examen visual completo incluyó:

- **Agudeza visual:** Evaluación de la capacidad para distinguir letras o símbolos a una distancia específica mediante optotipos estandarizados.
- **Refracción:** Determinación de la prescripción óptica para corregir errores refractivos.
- **Tonometría de aplanación:** Medición de la presión intraocular mediante tonómetro Perkins MKII.
- **Prueba CSV-1000E de sensibilidad al contraste:** Evaluación de la capacidad para distinguir entre objetos y su fondo con diferentes niveles de contraste.
- **Fondo de ojo dilatado:** Examen de la retina y estructuras posteriores tras dilatación pupilar.
- **Examen de tomografía de coherencia óptica (OCT):** Técnica de imagen no invasiva que proporciona mediciones del grosor de las distintas capas retinianas.

Durante este examen, se identificaron patologías o condiciones oftalmológicas previamente desconocidas en algunos participantes, lo que resultó en exclusiones adicionales. Finalmente, obtuvimos una muestra válida de 144 sujetos para los análisis.

Agudeza visual

Se determinó la mejor agudeza visual monocular corregida usando una tabla de Snellen clínica estándar. Los participantes comenzaban leyendo los optotipos desde la línea superior de la tabla (letras más grandes) y continuaban hacia abajo con letras progresivamente más pequeñas. La prueba finalizaba cuando el participante no lograba identificar correctamente al menos cinco de ocho caracteres en una línea (aprox. 56,25% de aciertos), punto que se considera el umbral donde la percepción se vuelve menos confiable en la curva de respuesta visual. Los resultados se registraron inicialmente como fracción de Snellen (por ejemplo, 20/20) y se convirtieron a formato decimal para los análisis estadísticos, donde valores más altos indican mejor agudeza visual.

Sensibilidad al contraste

La sensibilidad al contraste (SC) fue evaluada utilizando el sistema CSV-1000E (VectorVision, Greenville, OH, EE. UU.), aplicando la mejor corrección visual para distancia de cada participante. Se mantuvieron idénticas condiciones ambientales durante todas las evaluaciones para garantizar la consistencia de las mediciones. El sistema CSV-1000E cuenta con una fuente de luminancia fluorescente que retroilumina una tabla translúcida y autocalibra el nivel de luz a 85 candelas por metro cuadrado (cd/m^2), asegurando condiciones estandarizadas. Siguiendo las recomendaciones del fabricante, la prueba se realizó a una distancia de 98.5 pulgadas, con el ojo no evaluado ocluido.

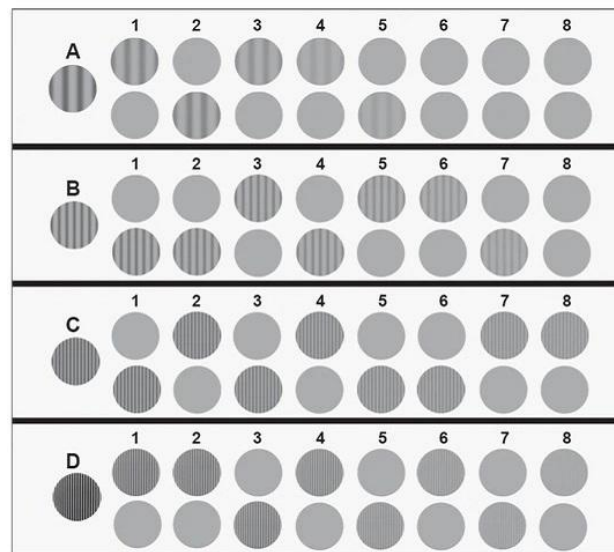


Figura 8.5.2. Tabla de prueba de sensibilidad al contraste (CSV-1000E)

Ejemplo de la tabla utilizada para medir la sensibilidad al contraste. Filas: Corresponden a cuatro frecuencias espaciales (3, 6, 12 y 18 ciclos por grado). Columnas: Presentan ocho niveles de contraste decreciente de izquierda a derecha. Tarea: En cada columna, el participante debe identificar si el patrón de rejilla se encuentra en el círculo superior o inferior. La dificultad aumenta progresivamente de izquierda a derecha a medida que disminuye el contraste.

La tabla de evaluación se presenta en la Figura 8.5.2. El procedimiento era el siguiente: (1) El participante observa primero el parche de muestra, (2) para cada columna, debe identificar si el patrón de rejilla aparece en el círculo superior o en el inferior, (3) si no distingue la rejilla en ninguno de los dos círculos, debe indicar que ambos están en blanco. Para cada frecuencia espacial, se registró como umbral el último acierto del participante. Valores más altos indican mejor capacidad para detectar diferencias sutiles de contraste.

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Las imágenes de OCT se capturaron con Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), utilizando el módulo Glaucoma Premium Edition. Este sistema incorpora un posicionamiento anatómico (APS) basado en dos puntos de referencia: el centro de la fovea y el centro de la apertura de la membrana de Bruch (BMO).

El protocolo de adquisición incluyó un escaneo radial de alta resolución de 4 líneas, tres escaneos circulares centrados en la BMO para medir el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL), y 121 escáneres densos B por ojo en el área macular centrados en el APS. El software de segmentación Heidelberg (versión 1.10.4.0) permitió medir el grosor total de la retina y el de cada capa individual. Todas las segmentaciones fueron verificadas por el mismo optometrista (IL-C) y modificadas manualmente cuando fue necesario. Se analizaron específicamente las siguientes capas: capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL), capa de células ganglionares (GCL), capa plexiforme interna (IPL), capa nuclear interna (INL), capa plexiforme externa (OPL), capa nuclear externa (ONL) y epitelio pigmentario de la retina (RPE).

Los anillos maculares fueron analizados según la cuadrícula estándar del Estudio de Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS), como muestra la Figura 8.5.3A, con un área foveal central de 1 mm de diámetro, un anillo interno de 1-3 mm alrededor de la fovea y un anillo externo de 3-6 mm. Adicionalmente, el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilar (pRNFL) se midió en seis sectores, ilustrados en la Figura 8.5.3B.

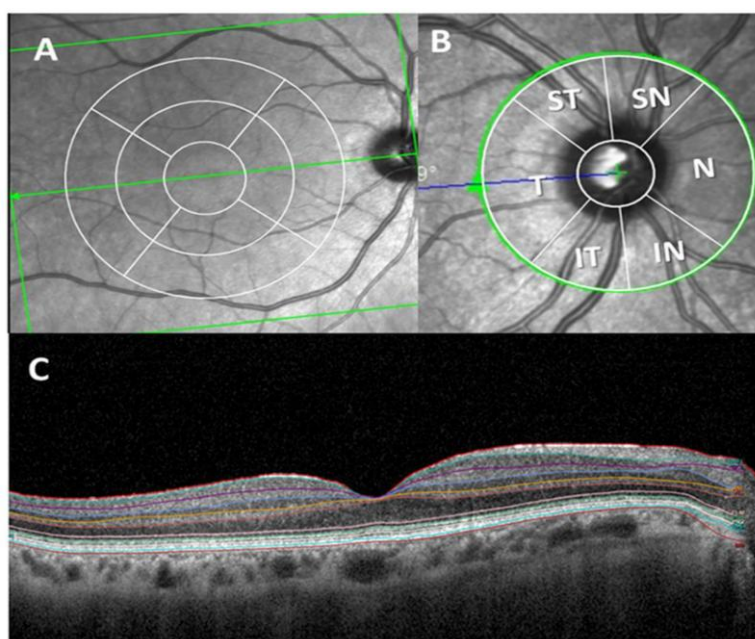


Figura 8.5.3. Regiones de análisis del grosor retiniano mediante OCT

Ilustración de las regiones anatómicas utilizadas para cuantificar el grosor de las capas retinianas. (A) Anillos maculares concéntricos. (B) Sectores peripapilares. (C) Segmentación del grosor macular de todas las capas retinianas. Abreviaturas: ST: supero-temporal; SN: supero-nasal; N: nasal; IN: infero-nasal; IT: infero-temporal; T: temporal y G: global. Figura adaptada de López-Cuenca et al. (2020).

Se consideraron como escaneos de buena calidad aquellos con una relación señal-ruido >30 y 95% de A-Scans aceptados. Las medidas se expresaron en micras, según la calibración proporcionada por los fabricantes. Aunque se escanearon ambos ojos de

cada sujeto, solo se utilizó un ojo de cada participante en este estudio. Todos los escaneos se obtuvieron tras midriasis farmacológica en condiciones de luz ambiental.

8.5.4. Magnetoencefalografía (MEG)

Los métodos generales de adquisición y procesamiento de la señal MEG, así como la reconstrucción de fuentes y la descripción de la tarea, se encuentran detallados en el capítulo 4 (Sección 4.2.5). A continuación, se presentan las especificaciones particulares del análisis electrofisiológico realizado en este estudio.

A diferencia de otros análisis de esta tesis, en este estudio nos centramos exclusivamente en la respuesta cerebral inmediata a la presentación visual de caras, independientemente de su contexto dentro de la tarea. Por esta razón, tratamos como equivalentes los eventos de visualización de caras tanto durante la fase de codificación como durante la fase de recuperación, lo que nos permitió duplicar el número de ensayos. Este enfoque resultó en 256 ensayos potenciales por participante (derivadas de los 128 ensayos originales), alineados temporalmente con la aparición de las caras.

Para garantizar la calidad de los datos, solo incluimos participantes con al menos 100 épocas válidas tras el preprocesado. La media de épocas válidas fue de 211.48 ± 30.53 , sin diferencias significativas entre grupos. Tras excluir sujetos con datos insuficientes de MEG, los tamaños muestrales fueron 94 FH+ y 32 FH- para la comparación amplia y 26 FH+40-60ε4+ y 14 FH-40-60ε4- para la comparación específica.

Siguiendo nuestras hipótesis sobre el procesamiento visual, analizamos dos medidas electrofisiológicas: la latencia del componente M100 y la potencia en tiempo-frecuencia durante la activación visual tras la presentación de las caras.

Latencia de la M100

Para analizar el componente M100, nos centramos en el campo visual evocado generado en la cisura calcarina, que incluye los centros de procesamiento visual primario en el cerebro. Definimos esta región de interés usando el atlas AAL ([Tzourio-Mazoyer et al., 2002](#)).

Para cada participante, identificamos el componente M100 examinando la actividad evocada tras la presentación del estímulo. Definimos la latencia individual como el punto temporal donde se registraba la máxima activación tras la presentación de la cara. La Figura 8.5.4 ilustra esta actividad. El panel A muestra la evolución temporal de la actividad promedio evocada en la cisura calcarina para todos los participantes ($n=133$), donde se aprecia claramente el pico correspondiente al componente M100. El panel B presenta la distribución espacial de la actividad cerebral a los 100 ms tras la presentación de la cara, confirmando la localización del componente en áreas visuales primarias.

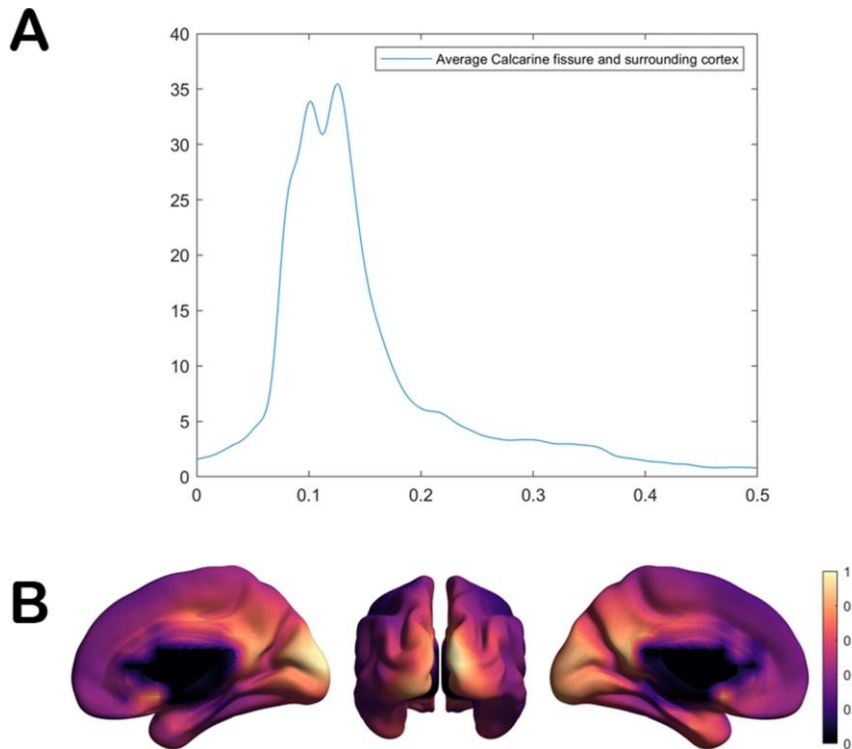


Figura 8.5.4. Componente M100 promedio

Actividad promedio evocada por caras ($n=133$). (A) ERF en cisura calcarina entre 0 y 500ms, mostrando la componente M100. (B) Mapa topográfico de la actividad a los 100ms, mostrando la activación máxima en regiones visuales primarias.

Análisis de potencia en tiempo-frecuencia

Para caracterizar la dinámica espectral de la respuesta visual, realizamos un análisis de tiempo-frecuencia para evaluar las modulaciones de potencia en distintas bandas de frecuencia tras la presentación de las caras. Como este fue el primer estudio de mi línea de investigación, la metodología empleada difiere de la detallada en la caracterización general de la tarea (Estudio 2) y de la utilizada en estudios posteriores.

Calculamos la representación en tiempo-frecuencia (TFR) para una ventana temporal de 1000 ms (desde 500 ms antes hasta 500 ms después de la presentación del rostro). Los segmentos fueron analizados utilizando una onda de Morlet gaussiana de 5 ciclos, con incrementos de 10 ms y 1 Hz en un rango de 2 a 30 Hz. Para evitar efectos de borde, todos los segmentos incluyeron 2 segundos de datos reales adicionales a cada lado como *padding*. Los datos resultantes fueron corregidos por la actividad basal promedio previa a la presentación del estímulo, expresando los cambios de potencia como porcentaje relativo respecto a la línea base.

Para determinar empíricamente el rango específico de tiempo y frecuencia donde ocurre la respuesta visual principal, calculamos una TFR promedio para los 133 participantes ("Grand Average"), como muestra la Figura 8.5.5. Identificamos un aumento de potencia predominante entre 4 y 10 Hz en el intervalo temporal entre 0 y 250 ms post-estímulo. Este patrón es consistente con la respuesta espectral típica a estímulos visuales y se alinea temporalmente con el componente M100. Los análisis posteriores se centraron en este rango.

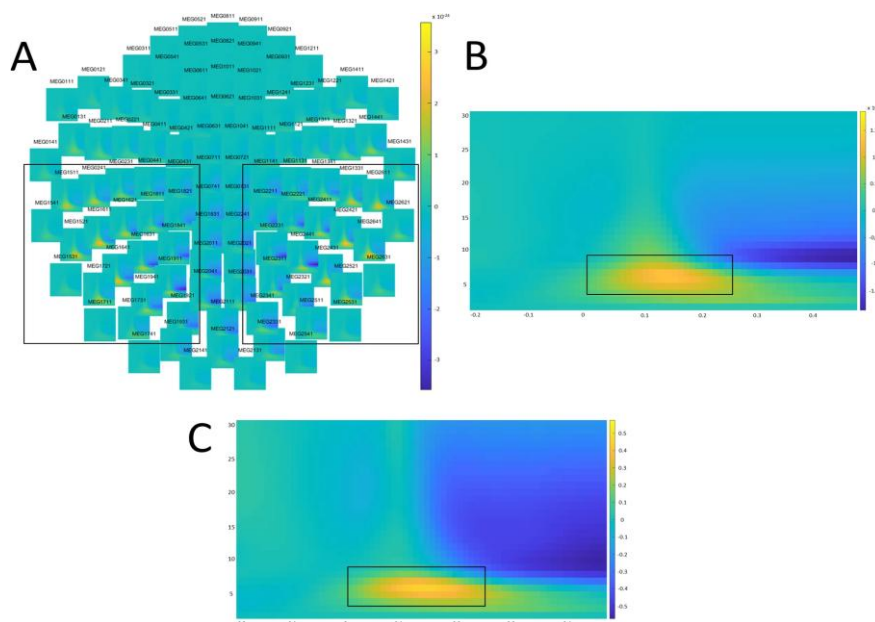


Figura 8.5.5. Potencia TFR de la respuesta visual post-estímulo

TFR promedio de la respuesta visual a las caras ($n=133$), utilizada para definir la ventana de análisis. (A) TFR en el espacio de sensores. (B) TFR promediada en los sensores seleccionados en A. (C) TFR promediada en corteza calcarina. Rectángulos: En (A), delimitan los sensores seleccionados; en (B) y (C), la ventana tiempo-frecuencia utilizada en análisis posteriores. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia relativo a la línea base.

8.5.5. Análisis estadístico

Para comparar variables cualitativas entre grupos, utilizamos la prueba de chi-cuadrado. Para variables continuas empleamos la prueba de suma de rangos de Wilcoxon con corrección de continuidad, que hace menos suposiciones sobre la distribución de los datos que las pruebas paramétricas. Evaluamos las relaciones entre variables oftalmológicas y electrofisiológicas mediante coeficientes de correlación de Spearman, ya que permite detectar relaciones monótonas no lineales, ofreciendo mayor flexibilidad que la correlación de Pearson. Para determinar si las correlaciones diferían significativamente entre grupos, transformamos los coeficientes a puntuaciones Z de Fisher, lo que permite comparar directamente la magnitud de las correlaciones.

Calculamos distintas métricas de tamaño del efecto para cuantificar la magnitud de las diferencias observadas. En comparaciones entre grupos con variables cualitativas, usamos la V de Cramer con su intervalo de confianza del 95%, que oscila entre 0 (no asociación) a 1 (asociación perfecta). Para variables continuas, derivamos los tamaños del efecto de la prueba U de Mann–Whitney con su intervalo de confianza del 95%. La interpretación de este estadístico es análoga a la de un coeficiente de correlación, con un rango que oscila entre 0 y 1. Para las correlaciones, utilizamos directamente el coeficiente de Spearman como estadístico del tamaño del efecto.

La correlación entre las medidas oftalmológicas y la potencia en tiempo-frecuencia presenta un desafío particular debido a la multidimensionalidad de los datos. Para afrontarlo, aplicamos pruebas de permutación basadas en clústers (CBPT, del inglés “*Cluster-Based Permutation Testing*”), que permiten controlar el problema de las múltiples comparaciones mientras se preserva la sensibilidad estadística. El procedimiento CBPT utilizó un método de Monte Carlo con 10,000 permutaciones y un umbral de significación de 0.05. Restringimos los análisis al rango de interés identificado previamente: frecuencias entre 4 y 10 Hz y latencias entre 0 y 250 ms.

Implementamos dos enfoques complementarios. En el análisis en el espacio de sensores, aplicamos CBPT para corregir comparaciones múltiples considerando las tres dimensiones de tiempo, frecuencia y sensores. En el análisis en el espacio de fuentes, promediamos las señales tiempo-frecuencia de la corteza calcarina y aplicamos CBPT considerando solo tiempo y frecuencia como dimensiones.

El análisis en el espacio de fuentes no se realizó en tres dimensiones, de forma análoga al análisis en espacio de sensores, debido a limitaciones metodológicas y computacionales. El análisis de tiempo-frecuencia constituye un problema de alta dimensionalidad. Incluso el análisis en 102 sensores supone un alto coste computacional, que se multiplicaría en el espacio de fuentes, con típicamente más de 1000 fuentes distintas, haciendo el procesamiento computacionalmente prohibitivo.

Para controlar la tasa de falsos positivos en el conjunto de análisis, utilizamos la tasa de descubrimiento falso (FDR, “*False Discovery Rate*”). Para cada objetivo del estudio, aplicamos la corrección FDR en tres ocasiones: para las diferencias entre grupos, para las correlaciones con la latencia M100 y para las correlaciones con la potencia tiempo-frecuencia en cada grupo.

Realizamos el preprocesamiento de los datos de MEG y los análisis CBPT en MATLAB R2019b (The MathWorks, Inc., Natick, MA), utilizando el paquete FieldTrip. Los demás análisis estadísticos se implementaron en R 3.6.2.

8.6. Resultados

8.6.1. Agudeza visual

Comparación entre grupos

La Tabla 8.6.1 muestra las comparaciones de agudeza visual entre los diferentes grupos. Inicialmente nos centramos en los grupos de adultos de mediana edad, pero siguiendo las recomendaciones de los revisores de la revista, ampliamos el análisis para incluir también a los grupos mayores de 60 años.

	FH- (n=39)	FH+ (n=105)	p	Tamaño del efecto	FH-40-60ε4- (n=16)	FH+40-60ε4+ (n=28)	p	Tamaño del efecto
AV	0.990 ± 0.094	1.030 ± 0.096	*0.043	0.17 (0.02, 0.32)	0.981 ± 0.040	1.036 ± 0.095	*0.018	0.36 (0.14, 0.54)
	FH- >60 (n=21)	FH+ >60 (n=33)	p	Tamaño del efecto	FH->60ε4- (n=16)	FH+>60ε4+ (n=12)	p	Tamaño del efecto
AV	1.005 ± 0.120	0.991 ± 0.068	0.192	0.18 (0.00, 0.41)	1.006 ± 0.139	1.000 ± 0.074	0.540	0.12 (0.00, 0.45)

Tabla 8.6.1. Comparaciones agudeza visual entre grupos de riesgo

Los valores se presentan como Media ± Desviación estándar. Análisis estadístico: Prueba de suma de rangos de Wilcoxon con corrección de continuidad. Tamaño del efecto: r con intervalo de confianza al 95%. Abreviaturas: AV, agudeza visual. *p<0.05.

Los grupos con mayor riesgo de desarrollar Alzheimer (FH+ y FH+40-60ε4+) presentan significativamente mayor agudeza visual que sus correspondientes grupos de bajo riesgo (FH- y FH-40-60ε4-). El tamaño del efecto fue mayor en los grupos de 40 a 60 años con diferencias de riesgo más extremas (0.36) que la comparación general (0.17), aunque la significación estadística fue similar en ambos casos debido a las diferencias de tamaño muestral.

En contraste, en los grupos de participantes mayores de 60 años no encontramos diferencias significativas en agudeza visual entre perfiles de riesgo. Sin embargo, los valores medios muestran una tendencia opuesta a la observada en grupos más jóvenes, con valores de agudeza visual numéricamente inferiores en grupos de alto riesgo.

Relación con MEG

Tras identificar las diferencias en agudeza visual, exploramos su relación con la actividad cerebral durante el procesamiento visual. La Tabla 8.6.2 presenta las correlaciones entre la agudeza visual y las dos medidas electrofisiológicas (latencia M100 y potencia en tiempo-frecuencia) en los distintos grupos.

Latencia M100								
	FH- (n=32)		FH+ (n=94)		FH-40-60ε4- (n=14)		FH+40-60ε4+ (n=26)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
AV	0.033	0.571	- 0.180	*0.041	0.066	0.588	- 0.408	*0.019
Potencia en tiempo-frecuencia en espacio de sensores								
	FH- (n=32)		FH+ (n=95)		FH-40-60ε4- (n=14)		FH+40-60ε4+ (n=27)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
AV	0.377	0.502	0.234	*0.005	0.488	0.604	0.450	*0.008
Potencia en tiempo-frecuencia en espacio de fuentes (Corteza Calcarina)								
	FH- (n=32)		FH+ (n=94)		FH-40-60ε4- (n=14)		FH+40-60ε4+ (n=26)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
AV	-	-	0.246	*0.007	-	-	0.399	*0.034

Tabla 8.6.2. Correlaciones entre agudeza visual y medidas MEG

Análisis estadístico: Correlación de Spearman (prueba de una cola según hipótesis). Latencia M100: Correlación directa de los valores de latencia. Potencia TFR: Correlación del clúster positivo más significativo del análisis CBPT ("-" implica ningún clúster significativo). La n puede variar debido a datos inválidos. Abreviaturas: AV, agudeza visual. *p < 0.05.

Encontramos una relación negativa entre la agudeza visual y la latencia M100 en los grupos de riesgo (FH+ y FH+40-60ε4+): los participantes con mejor agudeza visual mostraban una respuesta visual cortical más rápida. Esta relación no apareció en los grupos de bajo riesgo.

Los análisis de tiempo-frecuencia mostraron resultados consistentes. En el espacio de sensores, identificamos clústers con correlación positiva significativa entre la potencia y la agudeza visual en los grupos de alto riesgo. Al analizar específicamente la actividad en la corteza calcarina, también encontramos correlaciones positivas significativas estos grupos. En cambio, los grupos de bajo riesgo no mostraron clústers significativos.

Los tamaños del efecto fueron mayores en el grupo FH+40-60ε4+ que en FH+, aunque la significación estadística fue similar por las diferencias de tamaño muestral.

Al evaluar las diferencias de correlación entre los grupos, las diferencias entre FH- y FH+ para las correlaciones entre agudeza visual y latencia M100 no alcanzaron significación estadística (Z=0.866, p=0.193). Tampoco las diferencias entre FH+40-

60 ϵ 4+ y FH-40-60 ϵ 4- ($Z=1.362$, $p=0.087$), aunque esta última comparación mostró una tendencia cercana al umbral de significación.

Para visualizar espacial y espectralmente los patrones de correlación identificados mediante CBPT entre la agudeza visual y la potencia en tiempo-frecuencia, la Figura 8.6.1 muestra los mapas de tiempo-frecuencia correspondientes a los resultados significativos presentados en la tabla anterior.

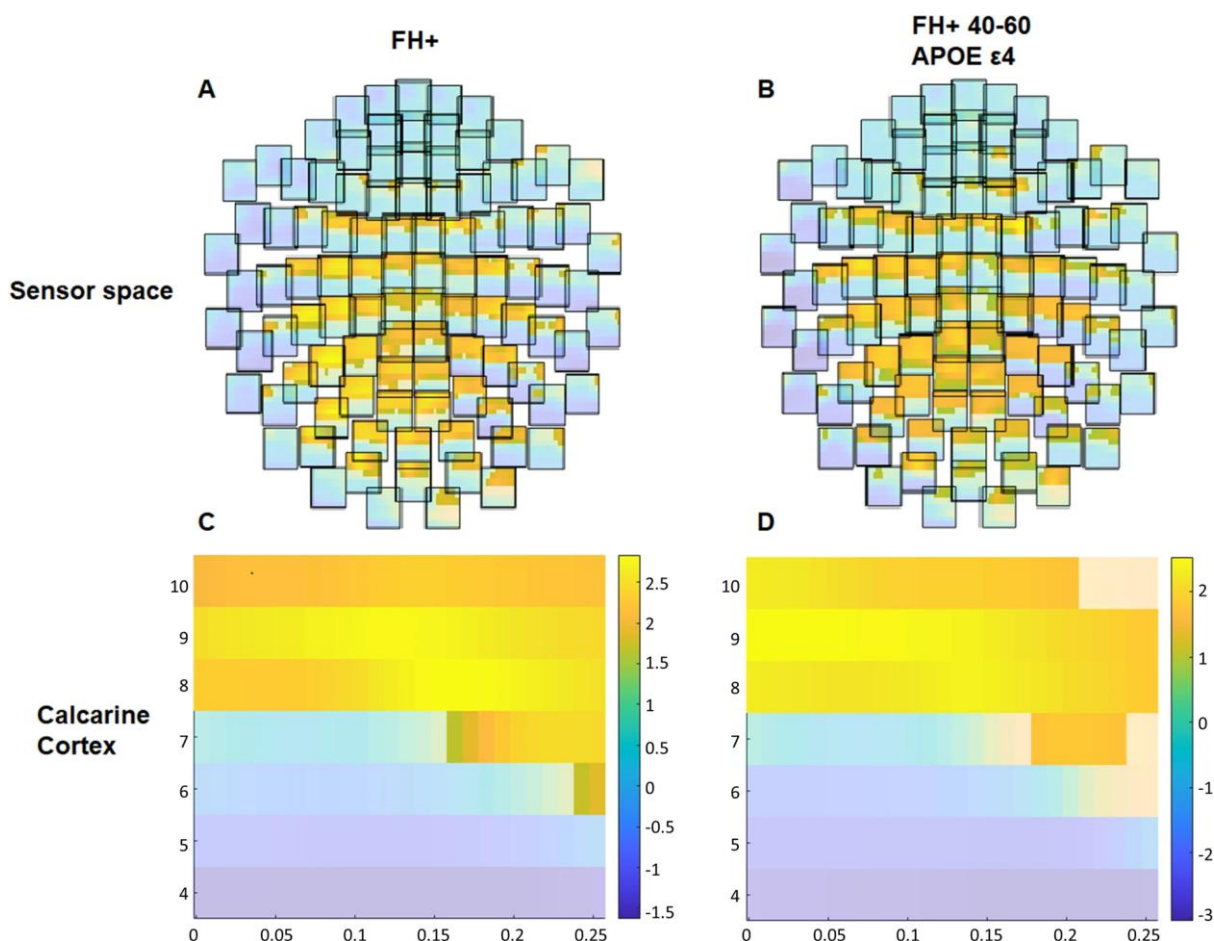


Figura 8.6.1. Correlaciones significativas entre agudeza visual y potencia TFR

Resultados del análisis de correlación mediante CBPT. Los paneles muestran la correlación entre agudeza visual y potencia TFR en diferentes grupos y espacios de análisis. (A) Grupo FH+ en sensores. (B) Grupo FH+ 40-60 ϵ 4+ en sensores. (C) Grupo FH+ en corteza calcarina. (D) Grupo FH+ 40-60 ϵ 4+ en corteza calcarina. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Coeficiente de correlación de Spearman (ρ). Clústers significativos ($p < 0.05$): Se muestran en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

Los resultados muestran patrones diferenciados espacial y espectralmente. A nivel de sensores, observamos un clúster amplio que abarca numerosos sensores, con variaciones en el tamaño del clúster y la intensidad de la correlación en cada sensor. A nivel espectral, tanto en la corteza calcarina como en la mayoría de los sensores, el clúster de correlación positiva se observa principalmente en las frecuencias alfa bajas (8-10 Hz). Todas las diferencias y correlaciones con agudeza visual se mantuvieron significativas tras aplicar la corrección para comparaciones múltiples mediante FDR.

8.6.2. Sensibilidad al contraste

Comparación entre grupos

La Tabla 8.6.3 muestra las comparaciones de sensibilidad al contraste entre los diferentes grupos de estudio para las cuatro frecuencias espaciales evaluadas (3, 6, 12 y 18 ciclos por grado). Como con la agudeza visual, por recomendación de los revisores de la revista, incluimos también las comparaciones entre grupos mayores de 60 años.

	FH- (n=39)	FH+ (n=105)	p	Tamaño del efecto	FH- _{40-60c4-} (n=16)	FH+ _{40-60c4+} (n=28)	p	Tamaño del efecto
SC 3 cpg	1.752 ± 0.121	1.741 ± 0.142	0.660	0.04 (0.00, 0.21)	1.724 ± 0.121	1.749 ± 0.148	0.560	0.09 (0.00, 0.37)
SC 6 cpg	1.971 ± 0.182	1.990 ± 0.172	0.597	0.05 (0.00, 0.22)	1.972 ± 0.171	2.029 ± 0.213	0.311	0.15 (0.00, 0.43)
SC 12 cpg	1.592 ± 0.177	1.675 ± 0.177	0.080	0.15 (0.00, 0.32)	1.544 ± 0.169	1.675 ± 0.182	*0.025	0.34 (0.06, 0.56)
SC 18 cpg	1.164 ± 0.160	1.170 ± 0.197	0.833	0.02 (0.00, 0.19)	1.144 ± 0.164	1.218 ± 0.197	0.125	0.23 (0.00, 0.50)
	FH- >60 (n=21)	FH+ >60 (n=33)	p	Tamaño del efecto	FH- _{>60c4-} (n=16)	FH+ _{>60c4+} (n=12)	p	Tamaño del efecto
SC 3 cpg	1.812 ± 0.162	1.694 ± 0.131	*0.011	0.36 (0.11, 0.60)	1.824 ± 0.179	1.686 ± 0.166	0.068	0.37 (0.05, 0.70)
SC 6 cpg	1.968 ± 0.199	1.953 ± 0.153	0.709	0.05 (0.00, 0.34)	1.949 ± 0.220	1.977 ± 0.169	0.779	0.06 (0.00, 0.45)
SC 12 cpg	1.644 ± 0.178	1.629 ± 0.178	0.984	0.00 (0.00, 0.31)	1.659 ± 0.186	1.597 ± 0.189	0.591	0.11 (0.00, 0.49)
SC 18 cpg	1.203 ± 0.150	1.170 ± 0.227	0.366	0.13 (0.00, 0.33)	1.186 ± 0.126	1.158 ± 0.296	0.537	0.13 (0.00, 0.58)

Tabla 8.6.3. Comparaciones sensibilidad al contraste entre grupos de riesgo

Los valores se presentan como Media ± Desviación estándar. Análisis estadístico: Prueba de suma de rangos de Wilcoxon con corrección de continuidad. Tamaño del efecto: r con intervalo de confianza al 95%. Abreviaturas: SC: sensibilidad al contraste; cpg: ciclos por grado de ángulo visual. *p<0.05.

A diferencia de la agudeza visual, los resultados de sensibilidad al contraste muestran un patrón menos consistente. Encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre FH+_{40-60c4+} y FH-_{40-60c4-} únicamente en la frecuencia espacial de 12 cpg, con mayor sensibilidad en el grupo de alto riesgo. Sin embargo, esta diferencia dejó de ser significativa tras aplicar la corrección por comparaciones múltiples. Al examinar los valores numéricos, se observa una tendencia: en adultos de mediana edad, los grupos de alto riesgo (FH+ y FH+_{40-60c4+}) mostraron valores numéricos de sensibilidad al contraste ligeramente mayores en casi todas las frecuencias espaciales examinadas.

En los grupos de mayor edad observamos un patrón opuesto. Aunque se encontró una diferencia inicialmente significativa a 3 cpg entre FH->60 y FH+>60, esta diferencia no se mantuvo tras la corrección mediante FDR. Los valores numéricos en estos grupos de mayor edad mostraron predominantemente una ligera menor sensibilidad al contraste en los grupos de alto riesgo para la mayoría de frecuencias espaciales.

Relación con MEG

Siguiendo el mismo enfoque que con la agudeza visual, exploramos las posibles correlaciones entre la sensibilidad al contraste y la actividad cerebral durante el

procesamiento visual. La Tabla 8.6.4 muestra estas correlaciones para las frecuencias espaciales evaluadas y las variables electrofisiológicas en los distintos grupos.

Latencia M100								
	FH- (n=30)		FH+ (n=90)		FH-40-60ε4- (n=14)		FH+40-60ε4+ (n=26)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
SC 3 cpg	- 0.021	0.456	- 0.028	0.398	- 0.472	*0.044	- 0.204	0.159
SC 6 cpg	- 0.026	0.470	- 0.008	0.470	0.078	0.604	- 0.066	0.375
SC 12 cpg	0.247	0.906	0.084	0.785	0.061	0.582	- 0.132	0.260
SC 18 cpg	0.085	0.672	- 0.007	0.473	- 0.194	0.253	0.050	0.596
Potencia en tiempo-frecuencia en espacio de sensores								
	FH- (n=30)		FH+ (n=91)		FH-40-60ε4- (n=14)		FH+40-60ε4+ (n=27)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
SC 3 cpg	0.382	0.550	0.202	0.469	0.596	0.118	0.360	0.095
SC 6 cpg	0.365	0.741	0.195	0.478	0.573	0.396	0.366	0.371
SC 12 cpg	0.337	0.893	0.191	0.435	0.568	0.840	0.361	0.092
SC 18 cpg	0.363	0.321	0.215	0.205	0.486	0.679	0.476	*0.036
Potencia en tiempo-frecuencia en espacio de fuentes (Corteza Calcarina)								
	FH- (n=30)		FH+ (n=90)		FH-40-60ε4- (n=14)		FH+40-60ε4+ (n=26)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
SC 3 cpg	-	-	-	-	0.470	0.256	0.355	0.219
SC 6 cpg	-	-	-	-	0.527	0.200	0.336	0.290
SC 12 cpg	-	-	-	-	-	-	-	-
SC 18 cpg	-	-	-	-	-	-	0.436	*0.028

Tabla 8.6.4. Correlaciones entre sensibilidad al contraste y medidas MEG

Análisis estadístico: Correlación de Spearman (prueba de una cola según hipótesis). Latencia M100: Correlación directa de los valores de latencia. Potencia TFR: Correlación del clúster positivo más significativo del análisis CBPT ("-" implica ningún clúster significativo). La n puede variar debido a datos inválidos. Abreviaturas: SC: sensibilidad al contraste. cpg: ciclos por grado de ángulo visual. *p<0.05.

Las correlaciones entre sensibilidad al contraste y medidas electrofisiológicas mostraron un patrón menos claro que con la agudeza visual. Para la latencia M100, solo el grupo FH-40-60ε4- presentó una correlación significativa negativa con la sensibilidad al contraste a 3 cpg (rho=-0.472, p=0.044), pero no mantuvo la significación tras la corrección por FDR.

En la potencia en tiempo-frecuencia, el grupo FH+40-60ε4+ mostró correlaciones positivas significativas entre la sensibilidad al contraste a 18 cpg (frecuencia espacial alta) y la potencia, tanto en el espacio de sensores (rho=0.476, p=0.036) como en la corteza calcarina (rho=0.436, p=0.028). Sin embargo, ninguna de estas correlaciones mantuvo su significación tras la corrección por FDR.

8.6.3. Tomografía de coherencia óptica

Comparación entre grupos

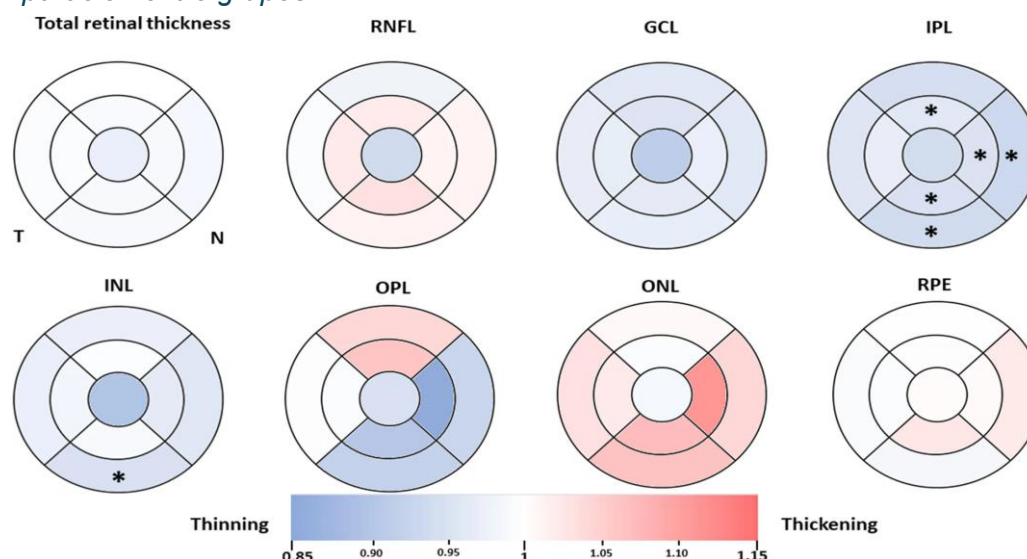


Figura 8.6.2. Comparaciones OCT entre grupos de riesgo

Mapa de diferencias en el grosor retiniano entre grupo de alto riesgo (FH+ 40-60 ϵ 4+) y bajo riesgo (FH- 40-60 ϵ 4-). Rojo indica engrosamiento en el grupo de alto riesgo; azul indica adelgazamiento. Los asteriscos (*) señalan diferencias significativas ($p < 0.05$) antes de la corrección por comparaciones múltiples. Análisis estadístico: Prueba de suma de rangos de Wilcoxon; la significación no se mantuvo tras la corrección FDR. Abreviaturas: RNFL: capa de fibras nerviosas de la retina; GCL: capa de células ganglionares; IPL: capa plexiforme interna; INL: capa nuclear interna; OPL: capa plexiforme externa; ONL: capa nuclear externa; RPE: epitelio pigmentario de la retina.

De todas las comparaciones en las distintas capas (Figura 8.6.2), encontramos diferencias significativas en el grosor de la retina entre FH+40-60 ϵ 4+ y FH-40-60 ϵ 4- únicamente en algunos sectores específicos de las capas IPL e INL. En todos estos casos, observamos un adelgazamiento en el grupo de alto riesgo. Sin embargo, estas diferencias inicialmente significativas dejaron de serlo tras aplicar la corrección FDR. La Tabla 8.6.5 muestra los valores concretos para estos sectores.

	FH-40-60 ϵ 4- (n=15)	FH+40-60 ϵ 4+ (n=22*)	p	Tamaño del efecto
IPL N1	43.93 $\pm$ 2.49	41.82 $\pm$ 2.59	0.021	0.38 (0.08, 0.65)
IPL N2	32.27 $\pm$ 2.89	30.00 $\pm$ 2.47	0.025	0.37 (0.06, 0.62)
IPL S1	42.73 $\pm$ 1.98	40.91 $\pm$ 2.20	0.010	0.43 (0.14, 0.67)
IPL I1	42.60 $\pm$ 2.77	40.32 $\pm$ 2.51	0.008	0.44 (0.14, 0.73)
IPL I2	28.93 $\pm$ 1.94	26.95 $\pm$ 2.26	0.008	0.44 (0.15, 0.70)
INL I2	33.00 $\pm$ 2.36	30.81 $\pm$ 2.29	0.014	0.41 (0.14, 0.64)

Tabla 8.6.5. Comparaciones OCT entre grupos de riesgo

Los valores se presentan como Media $\pm$ Desviación estándar. Análisis estadístico: Prueba de suma de rangos de Wilcoxon con corrección de continuidad. Tamaño del efecto: r con intervalo de confianza al 95%. Abreviaturas: IPL: capa plexiforme interna; IPN: capa nuclear interna. Nota: *El grupo FH+40-60 ϵ 4+ tenía un sujeto menos en la capa INL I2 debido a un error en la adquisición de los datos. La significación no se mantuvo tras la corrección FDR.

No encontramos diferencias significativas en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (pRNFL) entre los grupos FH+40-60 ϵ 4+ y FH-40-60 ϵ 4-.

Relación con MEG

La Tabla 8.6.6 muestra las correlaciones entre el grosor de la retina en los sectores que presentaron diferencias inicialmente significativas y las variables electrofisiológicas (latencia M100 y potencia en tiempo-frecuencia). Para las correlaciones con la potencia en tiempo-frecuencia, evaluamos tanto correlaciones positivas como negativas según los clústers identificados mediante CBPT para cada sector retiniano.

Latencia M100				
	FH-40-60ε4- (n=13)		FH+40-60ε4+ (n=20*)	
	rho	p	rho	p
IPL N1	0.104	0.735	-0.029	0.903
IPL N2	0.048	0.877	-0.062	0.796
IPL S1	-0.184	0.548	0.063	0.791
IPL I1	-0.096	0.754	-0.182	0.443
IPL I2	-0.044	0.886	-0.475	*0.034
INL I2	-0.152	0.621	-0.370	0.119

Potencia en tiempo-frecuencia en espacio de sensores				
	FH-40-60ε4- (n=13)		FH+40-60ε4+ (n=21*)	
	rho	p	rho	p
IPL N1	0.624	1	0.514	1
	-0.653	1	-0.480	1
IPL N2	0.630	0.852	-	-
	-0.581	1	-0.492	0.267
IPL S1	0.616	1	0.500	0.351
	-0.641	1	-	-
IPL I1	0.633	0.995	0.498	0.695
	-0.601	1	-0.503	1
IPL I2	-	-	-	-
	-0.647	1	-0.487	0.203
INL I2	0.636	0.428	-	-
	-0.602	1	-0.542	1

Potencia en tiempo-frecuencia en espacio de fuentes (corteza calcarina)				
	FH-40-60ε4- (n=13)		FH+40-60ε4+ (n=20*)	
	rho	p	rho	p
	-	-	-	-
	-	-	-	-
	-	-	-	-
	-	-	-	-
	-	-	-	-
	-	-	-	-
	-	-	-0.458	0.183
	-	-	-	-
	-	-	-0.530	0.332
	-	-	-	-
	-	-	-	-

Tabla 8.6.6. Correlaciones entre OCT y medidas MEG

Análisis estadístico: Correlación de Spearman (prueba de dos colas). Latencia M100: Correlación directa de los valores de latencia. Potencia TFR: Correlación del clúster positivo y negativo más significativos del análisis CBPT ("-" implica ningún clúster significativo). Abreviaturas: IPL: capa plexiforme interna; INL: capa nuclear interna. * p < 0.05. Nota: *El grupo FH+40-60ε4+ tenía un sujeto menos en la capa INL I2 debido a un error en la adquisición de los datos. La significación no se mantuvo tras la corrección FDR.

El grupo FH+40-60ε4+ presentó una relación negativa inicialmente significativa entre la latencia M100 y el grosor retiniano del IPL-I2. Sin embargo, como ocurrió con las diferencias en grosor retiniano, esta correlación no alcanzó significación estadística tras aplicar la corrección FDR. No encontramos otras relaciones significativas.

8.6.4. Comparaciones principales con MEG

Para complementar los análisis anteriores, donde exploramos las correlaciones entre medidas oftalmológicas y electrofisiológicas, realizamos también comparaciones directas entre los grupos de riesgo en las dos medidas utilizadas en MEG (latencia M100 y potencia en tiempo-frecuencia). Los resultados de estas comparaciones se presentan en la Tabla 8.6.7.

	FH- (n=30)	FH+ (n=90)	p	Tamaño del efecto	FH-40-60ε4- (n=14)	FH+40-60ε4+ (n=26)	p	Tamaño del efecto
M100	0.115±0.019	0.116±0.021	0.982	<0.01 (0.00, 0.19)	0.118±0.022	0.115±0.023	0.765	0.05 (0.00, 0.37)
	FH- (n=30)	FH+ (n=90)	p	Tamaño del efecto	FH-40-60ε4- (n=14)	FH+40-60ε4+ (n=26)	p	Tamaño del efecto
Potencia TF en sensores	-	-	-	-	-	-	-	-
	FH- (n=30)	FH+ (n=90)	p	Tamaño del efecto	FH-40-60ε4- (n=14)	FH+40-60ε4+ (n=26)	p	Tamaño del efecto
Potencia TF en calcarina	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 8.6.7. Comparaciones principales con MEG entre grupos de riesgo

Los valores para la latencia M100 se presentan como Media ± Desviación estándar. Análisis estadístico: Prueba de suma de rangos de Wilcoxon para latencia y CBPT para potencia TFR ("-" implica ningún clúster significativo). Tamaño del efecto: r con intervalo de confianza al 95%. Abreviaturas: TF, tiempo-frecuencia. *p < 0.05.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la latencia del pico M100 al comparar FH- vs. FH+ ni en la comparación más restringida FH-40-60ε4- vs. FH+40-60ε4+. Tampoco detectamos clústers significativos en la potencia en tiempo-frecuencia entre los grupos FH- vs. FH+ o entre FH-40-60ε4- vs. FH+40-60ε4+.

Adicionalmente, un análisis complementario no mostró correlaciones significativas entre la latencia M100 y la potencia en el rango de tiempo-frecuencia, ni en el espacio de sensores ni en la corteza calcarina.

8.7. Discusión del Estudio 4

Diversas alteraciones visuales se han asociado previamente con enfermedades neurológicas. El equipo con el que colaboramos en este estudio había documentado disminuciones significativas en la agudeza visual y la sensibilidad al contraste en etapas clínicas tempranas y moderadas del Alzheimer (Salobar-García et al., 2015, 2019). Sin embargo, nuestros resultados revelaron un patrón inesperado: los grupos con mayor riesgo de desarrollar demencia mostraban mayor agudeza visual, no menor como esperábamos inicialmente. Este hallazgo se mantuvo consistente tanto en la comparación general entre grupos con más participantes, como en el análisis entre subgrupos más específicos con edad más homogénea y diferencias más marcadas en factores de riesgo.

Aunque el aumento en agudeza visual resultó sorprendente, las relaciones entre esta y las medidas electrofisiológicas sí que confirmaron nuestras hipótesis. Los grupos de alto riesgo mostraron una correlación significativa: mayor agudeza visual se asociaba con menor latencia en la M100 y mayor potencia en tiempo-frecuencia. Esta relación coincide con lo observado por Negishi et al., (2001) en pacientes con degeneración macular y con otros estudios en neuritis óptica, donde típicamente una menor agudeza visual se correlaciona con una latencia P100 retardada y una amplitud disminuida. Lo particularmente interesante es que estas correlaciones sólo aparecieron en los grupos de alto riesgo y no en los de bajo riesgo.

En Alzheimer, tanto la retina como el nervio óptico presentan alteraciones desde etapas clínicas tempranas. Incluso se ha sugerido que las placas amiloides en retina podrían ser detectables antes en el continuo de la enfermedad que en el cerebro (Koronyo et al., 2017; Koronyo-Hamaoui et al., 2011; Moschos et al., 2012). Aunque históricamente, la corteza visual se ha considerado una región cerebral preservada hasta etapas tardías de la enfermedad, algunos estudios han encontrado biomarcadores relacionados con el Alzheimer en MCI y etapas preclínicas, como placas amiloides y ovillos de tau hiperfosforilado en áreas corticales visuales y núcleos talámicos relacionados con la visión (McKee et al., 2006; Wu et al., 2020).

Considerando estos datos, los resultados en los grupos de alto riesgo podrían constituir un indicador de anomalías tempranas en los sustratos biológicos que afectan tanto a la agudeza visual como a la actividad cortical visual primaria.

La agudeza visual aumentada en los grupos de más riesgo parece contradecir hallazgos previos que apuntaban a un empeoramiento progresivo del funcionamiento visual conforme avanza la enfermedad. En el artículo original, propusimos dos posibles explicaciones para esta aparente discrepancia: (1) el incremento podría ser una manifestación de una respuesta compensatoria temprana, o (2) el incremento podría reflejar la hiperexcitabilidad de células retinianas debido a la acumulación de beta-amiloide, ya que esta proteína altera el balance inhibición/excitación neuronal, generando hiperactividad (Busche et al., 2012). Esta hiperexcitabilidad podría mejorar temporalmente la agudeza visual, aunque el desbalance prolongado conduciría a neurotoxicidad que progresivamente deterioraría el funcionamiento visual.

Tras la publicación de nuestro artículo, emergió una tercera posibilidad estrechamente relacionada con la segunda: Una manifestación de hiperexcitabilidad neuronal, pero en el córtex visual primario en lugar de en células retinianas. No consideramos esta opción inicialmente por la concepción histórica de que el córtex visual permanece intacto hasta etapas tardías. Sin embargo, estudios recientes encuentran afectaciones tempranas en regiones posteriores, incluyendo la corteza visual primaria. Por ejemplo, Niraula et al., (2023) encontraron en modelos animales que ratones con sobreexpresión de proteína precursora de beta-amiloide mostraban niveles elevados de oligómeros tóxicos en el córtex visual en etapas tempranas, aún sin formación de placas. Esto provoca una disrupción del balance excitación/inhibición, incrementando la densidad sináptica excitatoria y generando una respuesta neuronal amplificada ante estímulos visuales. Aunque la red intenta compensar inicialmente mediante cambios homeostáticos, esto desemboca progresivamente en patrones tóxicos, desregulación de la conectividad funcional y el dominio de la actividad por una pequeña fracción de neuronas hiperactivas. Este hallazgo sugiere que la patología

amiloide podría inducir hiperactividad inicial en regiones visuales primarias que resulta tóxica con el tiempo, lo que también podría explicar nuestros resultados.

Los resultados de sensibilidad al contraste y grosor retiniano no alcanzaron significación estadística tras las correcciones por comparaciones múltiples, por lo que no profundizaré demasiado en estos aspectos, que ya se encuentran discutidos en detalle en el artículo original.

Respecto a la sensibilidad al contraste, aunque las diferencias entre grupos no fueron significativas, los valores numéricos mantuvieron mayoritariamente la misma tendencia que la agudeza visual, con valores ligeramente superiores para los grupos de riesgo. Las correlaciones entre sensibilidad al contraste, latencia M100 y potencia tiempo-frecuencia tampoco alcanzaron significación estadística, pero sí mostraron una tendencia hacia lo esperado, especialmente en el grupo más restringido FH+40-60ε4+, cuyos valores se orientan mayoritariamente en la dirección esperada, con varios de los resultados acercándose al umbral de significación. Estas tendencias no significativas, si bien no confirman nuestra hipótesis, tampoco la rechazan, pudiendo deberse la ausencia de significación a una potencia estadística insuficiente.

Interesantemente, las tendencias observadas en agudeza visual y sensibilidad al contraste en los grupos mayores de 60 años, aunque tampoco significativas, mostraron un patrón opuesto al de los grupos más jóvenes, con valores ligeramente inferiores en los grupos de riesgo. Esta inversión, aunque especulativa dada la ausencia de significación, resulta compatible con la hipótesis de compensación o hiperactivación tóxica inicial que, con el tiempo, deriva en deterioro visual. Sería consistente con la idea de que, en promedio, los sujetos de riesgo de edad más avanzada se encuentran en un punto más adelantado del continuo de la enfermedad que sus contrapartes más jóvenes.

Sobre el grosor retiniano, aunque no profundizaré dado que las correlaciones con MEG, que es el foco principal de esta tesis, no mostraron patrones claros, sí creo que merece destacarse una interesante diferencia metodológica entre disciplinas. Durante la realización de este estudio, observé que en el campo de la Oftalmología no está tan generalizada la práctica de aplicar correcciones por comparaciones múltiples como lo está en Neurociencia. Otros estudios publicados en revistas oftalmológicas reportan como significativas diferencias en grosor retiniano similares a las encontradas en nuestro trabajo: cambios en un número reducido de sectores entre una gran cantidad de comparaciones. Desde una perspectiva metodológica rigurosa, la aproximación correcta es sin duda aplicar correcciones por comparaciones múltiples como hicimos en este estudio, para minimizar falsos positivos. Estas investigaciones probablemente requieran mayor potencia estadística para alcanzar significación tras las correcciones. Esta reflexión sobre las diferentes prácticas metodológicas entre disciplinas científicas me parece relevante, ya que la Neurociencia también atravesó un periodo en que no se aplicaban sistemáticamente estas correcciones. Esto subraya la importancia de la evolución continua de los estándares metodológicos y de leer detenidamente las secciones de métodos de los artículos, más allá de lo que cada publicación considera "resultados significativos".

8.8. Limitaciones y direcciones futuras

8.8.1. Limitaciones

Un hallazgo que merece consideración es la ausencia de diferencias significativas al comparar directamente los grupos en latencia M100 y potencia en tiempo-frecuencia. Aunque no formaba parte de nuestros objetivos iniciales, este resultado plantea una inconsistencia: si nuestras hipótesis sobre el incremento de agudeza visual y su correlación con medidas electrofisiológicas fueran correctas, esperaríamos menor latencia M100 y mayor potencia en tiempo-frecuencia en los grupos de alto riesgo, algo que no observamos. Este hecho constituye una evidencia que cuestiona parcialmente nuestras interpretaciones.

Existen varias limitaciones en este estudio que podrían explicar esta inconsistencia o afectar la validez de los resultados encontrados:

Limitaciones demográficas: Los grupos amplios presentaban diferencias importantes, especialmente en edad: el grupo de bajo riesgo era mayor, lo que podría contrarrestar el efecto del riesgo. Los grupos más restringidos, aunque más homogéneos en edad, tenían un número de participantes reducido. Además, observamos una tendencia no significativa hacia un menor MMSE en el grupo de bajo riesgo, sugiriendo un posible mayor deterioro que podría confundir los resultados.

Limitaciones metodológicas: La tarea no estaba específicamente diseñada para evaluar la actividad visual primaria, sino para un procesamiento cognitivo más amplio. Identificamos posteriormente limitaciones adicionales que no se comentaron en el artículo original, como la decisión de no diferenciar entre la visualización de caras durante las fases de codificación y recuperación, aunque presentan actividad electrofisiológica diferenciada.

Limitaciones temporales: Este estudio no incluyó datos longitudinales, aunque la interpretación de los resultados y la hipótesis basada en ellos tiene un claro componente temporal. Nuestra propuesta sugiere una progresión desde hiperactivación temprana hacia hipoactivación posterior, cuya validación requeriría necesariamente un seguimiento longitudinal.

Limitaciones de diagnóstico: Evaluamos diferencias entre grupos con distinto riesgo de desarrollar Alzheimer, en edades donde los signos biológicos más tempranos podrían estar comenzando a manifestarse. Interpretamos estas diferencias como posibles indicadores neuropatológicos, asumiendo que los grupos de riesgo deberían, en promedio, mostrar más de estos indicadores. Aunque esta comparación entre grupos de riesgo es una aproximación válida, se vería sustancialmente reforzada con la incorporación de biomarcadores biológicos que ayudasen a ubicar a los participantes en el continuo de la enfermedad, más allá del riesgo genético y familiar.

8.8.2. Líneas futuras

A partir de las limitaciones identificadas y los resultados obtenidos, propongo tres líneas de investigación que permitirían profundizar en la comprensión de las alteraciones visuales tempranas en el Alzheimer y evaluar su potencial como biomarcadores.

Diseño optimizado para comparaciones entre grupos: Se deberían repetir las comparaciones entre grupos de riesgo para las medidas de MEG, pero con un diseño metodológico más robusto. Esto implica grupos cuidadosamente emparejados en variables demográficas, un tamaño muestral lo más grande posible y una metodología optimizada para el estudio de la función visual primaria, con procedimientos totalmente estandarizados para la selección de áreas de interés y parámetros de análisis. Estas mejoras maximizarían la potencia estadística y la capacidad para detectar diferencias sutiles entre grupos.

Seguimiento longitudinal con biomarcadores complementarios: Es fundamental incorporar un seguimiento longitudinal para validar la hipótesis de la hiperactivación temprana seguida de hipoactivación. Este enfoque permitiría observar cómo evolucionan las medidas visuales y electrofisiológicas en los mismos individuos a lo largo del tiempo. El valor de estos estudios longitudinales se multiplicaría al incorporar otros biomarcadores biológicos del Alzheimer, como niveles de beta-amiloide o tau, permitiendo relacionar las alteraciones visuales tempranas con la progresión biológica de la enfermedad más allá del riesgo genético y familiar.

Desarrollo de modelos predictivos: Si los estudios anteriores confirmaran la validez de estas medidas, el siguiente paso sería desarrollar modelos de predicción que integren estas variables visuales y electrofisiológicas con otros biomarcadores establecidos. Tales modelos podrían aprovechar los datos longitudinales para predecir la progresión individual a lo largo del continuo de la enfermedad.

8.9. Conclusiones del Estudio 4

Este estudio identifica un patrón inesperado: los individuos con mayor riesgo genético y familiar de desarrollar Alzheimer muestran mayor agudeza visual. Este hallazgo viene acompañado de una relación específica en los grupos de riesgo: quienes tienen mejor agudeza visual presentan menor latencia M100 y mayor potencia en tiempo-frecuencia en MEG. Estas correlaciones electrofisiológicas, ausentes en los grupos de bajo riesgo, sugieren un mecanismo distintivo en las fases preclínicas de la enfermedad.

Estos resultados podrían reflejar hiperexcitabilidad neuronal temprana en estructuras relacionadas con la visión, bien como respuesta compensatoria o como manifestación inicial de la patología amiloide, que eventualmente progresaría hacia el deterioro visual observado en fases clínicas. De ser así, esperaríamos encontrar diferencias directas entre grupos de riesgo en latencia M100 y potencia tiempo-frecuencia. Sin embargo, el estudio no encuentra diferencias significativas en estas medidas, aunque esto podría deberse a limitaciones en el tamaño muestral, la heterogeneidad de los grupos o el diseño de la tarea.

Independientemente de la interpretación biológica subyacente, la combinación de medidas oftalmológicas y electrofisiológicas podría representar un prometedor biomarcador temprano y no invasivo para seguir la progresión del Alzheimer. Este enfoque multidisciplinar constituye una aportación novedosa al campo, al establecer por primera vez correlaciones entre la función visual y la actividad cerebral en individuos con riesgo de desarrollar la enfermedad. La posibilidad de detectar cambios en etapas preclínicas mediante estas técnicas no invasivas abre nuevas vías para la identificación temprana y el seguimiento de individuos en riesgo de desarrollar Alzheimer.

Capítulo 9. Estudio 5: “Early MEG Alterations during Face Working Memory Retrieval in Individuals at Risk for Alzheimer's Disease”

9.1. Motivación del Estudio 5

El estudio anterior reveló hallazgos inesperados: observamos un aumento de la agudeza visual en personas con alto riesgo de desarrollar Alzheimer, así como correlaciones entre esta medida y ciertos parámetros electrofisiológicos de MEG. Estos resultados apuntaban a una posible hiperactivación temprana en este grupo, en línea con algunos de los hallazgos recogidos en la revisión del Estudio 1. Sin embargo, cuando intentamos comparar directamente los parámetros electrofisiológicos entre grupos de riesgo, no encontramos diferencias significativas. Esta aparente contradicción nos llevó a plantearnos una pregunta clave: ¿la ausencia de diferencias significativas se debía a limitaciones metodológicas o reflejaba realmente la inexistencia de efectos entre grupos?

Para abordar esta cuestión, diseñamos el quinto estudio de esta tesis, concebido específicamente para superar las limitaciones del estudio previo y examinar de forma directa las posibles diferencias electrofisiológicas entre grupos con distinto riesgo de desarrollar Alzheimer. En particular, analizamos los incrementos en potencia post-estímulo (ERS) en tiempo-frecuencia, así como la latencia M100, durante las fases de codificación y recuperación de la tarea DMS. Este trabajo está actualmente en proceso de ser enviado a revistas científicas para su posterior revisión y publicación, bajo el título *"Early MEG Alterations during Face Working Memory Retrieval in Individuals at Risk for Alzheimer's Disease"*.

El estudio contribuye directamente al objetivo 3 de la tesis, ya que se centra en analizar las diferencias entre grupos de riesgo durante las fases de codificación y recuperación de la tarea DMS, explorando si existen alteraciones funcionales tempranas detectables mediante MEG en individuos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar Alzheimer.

Como en el estudio anterior, para mantener la coherencia con el desarrollo general de la tesis, presento una versión adaptada que evita repetir información ya explicada en capítulos anteriores e intenta facilitar una comprensión integrada de la línea de investigación.

9.2. Resumen

Antecedentes: Nuestro estudio previo sugirió que las personas con alto riesgo de desarrollar Alzheimer podrían experimentar una hiperactivación neuronal ante estímulos visuales. Diversos estudios, tanto en humanos como en modelos animales, han asociado la hiperactivación con fases preclínicas de la enfermedad. Aunque esta interpretación anticipaba diferencias en MEG, no encontramos resultados significativos. Esto pudo deberse a limitaciones metodológicas, como la presencia de variables de confusión entre los grupos analizados.

Objetivos e hipótesis: En este estudio nos propusimos examinar posibles diferencias en MEG relacionadas con el procesamiento visual en personas con alto riesgo de desarrollar Alzheimer, implementando mejoras metodológicas respecto al trabajo anterior. Partiendo de nuestra interpretación sobre la hiperactivación neuronal temprana, formulamos dos hipótesis: 1) las personas con mayor riesgo mostrarían una ERS post-estímulo más pronunciada en tiempo-frecuencia durante la visualización de caras; y 2) presentarían una menor latencia M100 en áreas de procesamiento visual.

Métodos: Para superar las limitaciones previas, seleccionamos cuidadosamente 50 participantes divididos en dos grupos con diferencias máximas en factores de riesgo (familiar y *APOE*), emparejados en variables críticas: edad, sexo, nivel educativo, MMSE, número de ensayos válidos y tasa de errores. Implementamos mejoras metodológicas como procedimientos más sistemáticos, análisis en giros fusiformes además de corteza calcarina, y separación entre fases de codificación y recuperación. Realizamos análisis CBPT para las ERS en tiempo-frecuencia, tanto en espacio de sensores como de fuentes, y analizamos la latencia de la M100 en cisura calcarina.

Resultados: El grupo de alto riesgo mostró ERS post-estímulo significativamente mayores durante la recuperación, tanto en sensores como en las regiones calcarina y fusiforme. Durante la codificación, también presentó mayor ERS en sensores, aunque las diferencias en regiones cerebrales específicas no alcanzaron significación estadística. No encontramos diferencias significativas en la latencia de la M100.

Discusión: El aumento de ERS durante el procesamiento visual, especialmente en la fase de recuperación, apoya nuestra hipótesis de hiperactivación, y podría representar un prometedor biomarcador temprano del riesgo de Alzheimer. Nuestro trabajo evidencia alteraciones relacionadas con tareas cognitivas en MEG en individuos asintomáticos con mayor riesgo de desarrollar Alzheimer y subraya el potencial de esta técnica para detectar alteraciones neurofisiológicas antes de la aparición de síntomas.

9.3. Introducción

Nuestro estudio anterior reveló un hallazgo interesante: la agudeza visual se correlacionaba significativamente con una mayor potencia en tiempo-frecuencia y una menor latencia M100 durante la visualización de caras, pero estas correlaciones aparecían únicamente en el grupo de alto riesgo de desarrollar Alzheimer. Estos resultados apuntaban hacia una posible hiperactivación neuronal temprana asociada al riesgo, un fenómeno ampliamente documentado en las fases iniciales de la enfermedad ([Bookheimer & Burggren, 2009](#); [Niraula et al., 2023](#); [Stargardt et al., 2015](#)). La revisión presentada en el Capítulo 5 describe en detalle estos mecanismos y su impacto sobre la actividad cerebral registrada mediante técnicas electrofisiológicas.

Bajo este marco interpretativo, esperábamos encontrar también diferencias electrofisiológicas directas entre los grupos de alto y bajo riesgo; sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Al analizar en profundidad el estudio previo, identificamos varias limitaciones metodológicas que podrían explicar esta aparente contradicción. Este nuevo estudio fue diseñado precisamente para superar esas limitaciones, introduciendo las siguientes mejoras clave:

1. Implementamos un proceso de selección que aseguraba un emparejamiento en variables potencialmente confusoras (edad, sexo, educación, MMSE, número de ensayos válidos y tasa de errores), estableciendo un umbral máximo de diferencias entre grupos.
2. Aplicando este procedimiento, seleccionamos de la muestra general del proyecto 25 sujetos de cada extremo del espectro de riesgo: familiares de primer grado portadores de *APOE4* frente a no familiares no portadores de *APOE4*.
3. Separamos los análisis de visualización de caras en fase de codificación y fase de recuperación, que pasaron a ser dos objetivos de investigación distintos, mientras que en el estudio anterior se trataban de forma conjunta.
4. Añadimos los giros fusiformes como región de interés en el análisis de potencia en tiempo-frecuencia, dado que los tiempos observados en el estudio anterior sugerían procesos que iban más allá del procesamiento sensorial primario.
5. Refinamos los métodos para seleccionar la ventana de análisis en frecuencia y la estimación de la latencia M100, haciéndolos más sistemáticos y reproducibles.

9.4. Objetivos e hipótesis

Este estudio tiene un objetivo confirmatorio, partiendo de dos hipótesis específicas derivadas directamente de nuestro estudio anterior: 1) los individuos con mayor riesgo mostrarán mayor ERS durante la visualización de caras; y 2) presentarán una latencia M100 más temprana en áreas de procesamiento visual. Esta aproximación basada en hipótesis concretas nos permite poner a prueba de manera más directa y rigurosa nuestra interpretación sobre la hiperactivación neuronal temprana en personas con mayor riesgo de desarrollar Alzheimer.

Objetivo 1: Analizar si existen diferencias entre grupos de riesgo durante la codificación.

- **Hipótesis 1.1:** El grupo de alto riesgo presentará una mayor ERS tanto en el espacio de sensores como en la cisura calcarina y los giros fusiformes.
- **Hipótesis 1.2:** El grupo de alto riesgo presentará una latencia M100 más temprana en la cisura calcarina.

Objetivo 2: Analizar si existen diferencias entre grupos de riesgo durante la recuperación.

- **Hipótesis 2.1:** El grupo de alto riesgo presentará una mayor ERS tanto en el espacio de sensores como en la cisura calcarina y los giros fusiformes.
- **Hipótesis 2.2:** El grupo de alto riesgo presentará una latencia M100 más temprana en la cisura calcarina.

9.5. Métodos

9.5.1. Participantes

Los participantes de este estudio provienen de la cohorte completa del proyecto marco descrita en el capítulo 4 (Sección 4.2.1), sobre la cual aplicamos criterios de exclusión adicionales y una estrategia específica de selección y emparejamiento.

Criterios de exclusión

Para asegurar la calidad y validez de los datos, aplicamos los mismos criterios de exclusión utilizados en el Estudio 4 (como la exclusión por datos incompletos o estado cognitivo anómalo), con la única excepción de aquellos relacionados con la validez de las medidas oftalmológicas, ya que no son relevantes en este trabajo.

A diferencia del Estudio 4, donde solo se requería la primera evaluación, para este estudio seleccionamos específicamente a participantes que contaran con registros válidos en MEG tanto en la primera evaluación como en la segunda (realizada 3-4 años después). Este requisito adicional nos permitirá en el futuro realizar comparaciones longitudinales dentro de los mismos subgrupos.

Muestra final y estrategia de selección

Mientras que en el Estudio 4 se incluyeron todos los participantes que cumplían los criterios de inclusión, en este caso implementamos una estrategia de selección dirigida. Este enfoque nos permitió abordar directamente el problema de las variables de confusión identificado en el trabajo anterior. De la cohorte original, seleccionamos una submuestra equilibrada de 50 participantes:

- **Grupo de alto riesgo (n=25):** Familiares de primer grado de personas con Alzheimer y portadores del alelo *APOE4* (FH+*APOE4*).
- **Grupo de bajo riesgo (n=25):** No familiares de personas con Alzheimer y no portadores del alelo *APOE4* (FH-*APOE3*).

Aunque esta división no permite aislar los efectos individuales de la historia familiar y el genotipo *APOE*, maximiza las diferencias globales de riesgo entre grupos, lo que incrementa la probabilidad de detectar efectos significativos. No disponíamos de suficientes participantes en la muestra del proyecto para formar otros dos grupos emparejados que permitieran un diseño factorial 2x2 con historia familiar y *APOE* como factores independientes.

La selección se realizó mediante un algoritmo computacional que identificaba la combinación óptima de participantes minimizando las diferencias en variables potencialmente confusoras: edad, sexo, educación, MMSE, número de ensayos válidos y porcentaje de errores. El tamaño muestral de 25 participantes por grupo representa un equilibrio cuidadosamente calculado entre dos objetivos: mantener suficiente potencia estadística para detectar efectos relevantes, y garantizar que las diferencias entre grupos en las variables de confusión sean mínimas (con tamaños del efecto, medidos mediante *d* de Cohen, inferiores a 0.1).

Datos demográficos

Los datos demográficos y las variables de rendimiento de ambos grupos se presentan en la Tabla 9.5.1. Como puede observarse, el proceso de emparejamiento algorítmico fue exitoso, generando grupos estadísticamente indistinguibles en todas las variables controladas. Ninguna de las comparaciones se acercó siquiera a la significación estadística (todos los valores $p > 0.75$), y los tamaños del efecto fueron consistentemente mínimos, con valores menores a 0.1. Estos resultados confirman que se supera efectivamente una de las principales limitaciones metodológicas identificadas en el Estudio 4, al minimizar la influencia de variables de confusión.

	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH+APOE4</i>	<i>p</i>	<i>Tamaño del efecto</i>
N	25	25		
Sexo	Mujer = 15 Hombre = 10	Mujer = 17 Hombre = 8	0.768	0.083 (0.00 0.36)
Edad	58.55±6.57	59.03±4.68	0.767	-0.084 (-0.66 0.45)
Educación	4.65±0.61	4.67±0.59	0.924	-0.033 (-0.71 0.65)
MMSE	28.91±1.06	28.95±1.28	0.905	-0.037 (-0.75 0.55)
N.º Ensayos	97.68±22.61	96.84±16.07	0.880	0.043 (-0.51 0.69)
Proporción de errores	0.03±0.04	0.03±0.03	1.000	-0.000 (-0.58 0.55)

Tabla 9.5.1. Datos demográficos de la muestra del Estudio 5

Los valores se presentan como Media ± Desviación estándar. Análisis estadístico: Comparaciones entre grupos mediante prueba chi-cuadrado (sexo) o prueba t (variables cuantitativas). Tamaño del efecto: V de Cramer (sexo) o d de Cohen (variables cuantitativas), ambas con intervalos de confianza al 95%. Sin diferencias entre grupos (todas $p > 0.75$).

9.5.2. Genotipado y resonancia magnética

Los procedimientos de genotipado y adquisición de imágenes por resonancia magnética están descritos en la sección de Métodos del Capítulo 4 (Sección 4.2).

Para la clasificación genética, seguimos los mismos criterios empleados en el Estudio 4: consideramos como *APOE* $\epsilon 4+$ a los participantes portadores de las variantes *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 4$ y *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 4$, mientras que clasificamos como *APOE* $\epsilon 4-$ a aquellos con genotipos *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 3$ y *APOE* $\epsilon 3/\epsilon 3$. Esta categorización binaria, combinada con la historia familiar, nos permitió establecer los grupos de alto y bajo riesgo.

9.5.3. Magnetoencefalografía (MEG)

Los métodos generales de adquisición y procesamiento de la señal MEG, así como la reconstrucción de fuentes y la descripción de la tarea, se encuentran detallados en la sección de “Métodos” del capítulo 4 (Sección 4.2.5). A continuación, describimos las modificaciones metodológicas implementadas específicamente en este estudio, diseñadas para abordar directamente las limitaciones identificadas anteriormente.

Separación de fases de procesamiento visual

Una de las mejoras clave fue la separación sistemática de los análisis según la fase de procesamiento. En el estudio anterior tratábamos todas las visualizaciones de caras como eventos equivalentes, combinando las respuestas a caras presentadas durante la codificación y la recuperación. Sin embargo, la caracterización detallada del Estudio 2 reveló que la respuesta neural a la visualización de caras difiere sustancialmente entre ambas fases. Por ello, consideramos que tratarlas de forma conjunta podía estar enmascarando efectos específicos, y optamos por analizarlas por separado.

Análisis en espacios complementarios

Como en el Estudio 4, realizamos nuestros análisis en dos espacios complementarios para obtener una perspectiva más completa de la actividad cerebral. En el espacio de sensores, aplicamos pruebas de permutación basadas en clústers (CBPT), incluyendo los 102 magnetómetros como una dimensión adicional junto con el tiempo y la frecuencia. Este enfoque ofrece una visión global de la actividad sin restricciones a priori sobre su localización.

Por otro lado, en el espacio de fuentes, las limitaciones computacionales no permiten un análisis equivalente. Por ello, nos centramos en regiones de interés anatómicamente definidas. Aquí introdujimos una modificación importante respecto al Estudio 4: además de la cisura calcarina (área visual primaria), incorporamos los giros fusiformes bilaterales, fundamentales en el procesamiento especializado de caras. Su inclusión nos permitió explorar con mayor detalle posibles diferencias funcionales asociadas al procesamiento visual. Ambas regiones se definieron utilizando el atlas AAL.

Potencia en tiempo-frecuencia

Calculamos la potencia en tiempo-frecuencia siguiendo el método descrito en el Estudio 2 (Sección 6.3.2). Analizamos una ventana de 10 segundos (desde 2 segundos antes de la primera cara hasta 2 segundos después de la segunda) utilizando una transformación wavelet de Morlet gaussiana de 7 ciclos, con una resolución temporal de 10 ms y pasos de frecuencia de 1 Hz en el rango de 2-45 Hz. Los datos resultantes fueron corregidos por línea base utilizando el intervalo entre 450 y 150 ms previos a la primera cara, expresando los cambios como porcentaje relativo respecto a la línea base.

Para definir las ventanas específicas de análisis, implementamos una aproximación basada en los propios datos que refina sustancialmente el método utilizado en el Estudio 4. En nuestro trabajo anterior ya habíamos intentado una estrategia similar, aunque más rudimentaria, seleccionando manualmente una ventana rectangular que englobase la ERS visual post-estímulo. Esta aproximación presentaba dos limitaciones principales. Por un lado, introducía un componente subjetivo en la selección exacta de la ventana. Por otro, al restringir el análisis a una forma rectangular, inevitablemente incluíamos pasos de tiempo-frecuencia que no representaban ERS, e incluso algunos que mostraban ERD, introduciendo comparaciones con patrones de activación funcionalmente distintos.

En este estudio, mejoramos el procedimiento mediante un enfoque más sistemático y preciso:

1. Generamos una representación de la potencia en tiempo-frecuencia promediada entre los 50 participantes para cada espacio de análisis, delimitando una ventana amplia inicial (100 ms pre-estímulo a 900 ms post-estímulo) que abarcara toda la potencial ERS.
2. En lugar de utilizar ventanas rectangulares predefinidas, creamos máscaras de forma libre que aislaban específicamente los segmentos de tiempo-frecuencia con ERS en las fases de codificación y recuperación.
3. Definimos el umbral de inclusión como un incremento de la potencia superior al 5% respecto a línea base, asegurando así que solo se consideraran aumentos reales de actividad neural.

Los análisis estadísticos posteriores se realizaron exclusivamente sobre los pasos de tiempo-frecuencia contenidos en estas máscaras personalizadas, optimizando así nuestra capacidad para detectar efectos genuinos y minimizando la inclusión de ruido o actividad no relevante. La Figura 9.5.1 muestra estas máscaras para el espacio de sensores, ilustrando cómo se adaptan a la forma natural de la activación en el plano tiempo-frecuencia, en contraste con la aproximación rectangular del estudio anterior. Estas máscaras replican los patrones descritos en el Estudio 2 y evidencian diferencias claras entre las fases de codificación y recuperación.

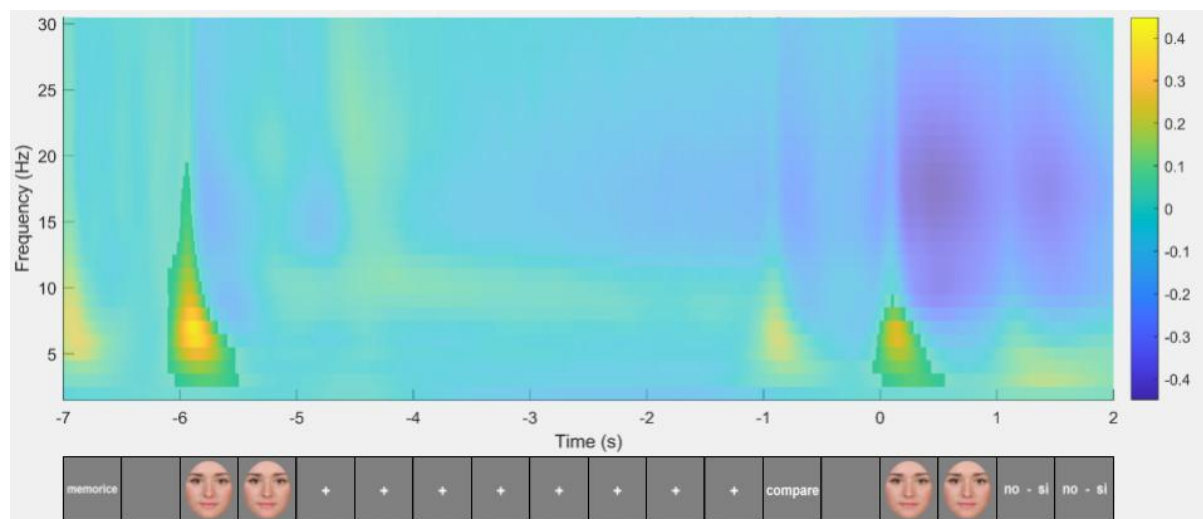


Figura 9.5.1. Máscaras ERS para análisis en sensores en Estudio 5

Definición de las máscaras tiempo-frecuencia utilizadas para los análisis de ERS. Las máscaras aíslan los incrementos de potencia (>5% sobre la línea base) durante la codificación y la recuperación. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia relativo a la línea base (-6.45 a -6.15 s). Pasos tiempo-frecuencia incluidos en las máscaras en color sólido; el resto se muestra con transparencia. Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

Latencia en M100

Al analizar en mayor profundidad el método utilizado en el Estudio 4 para calcular la latencia del pico individual de cada sujeto, detectamos que resultaba relativamente poco consistente. Varios participantes presentaban múltiples picos o mostraban picos poco definidos, lo que provocaba que el valor concreto escogido pudiera fluctuar significativamente según la zona específica analizada o pequeñas variaciones en el ruido o en la metodología de cálculo. Ante estas limitaciones, nos propusimos desarrollar un enfoque más robusto y sistemático.

De manera similar al Estudio 4, reconstruimos la actividad evocada en el espacio de fuentes, específicamente en la cisura calcarina. Sin embargo, introdujimos varios cambios metodológicos para incrementar la objetividad y la sistematización del análisis. En primer lugar, calculamos por separado las señales promedio para calcarina izquierda y derecha, lo que nos permitió examinar posibles diferencias interhemisféricas en el procesamiento visual temprano. Basándonos en la literatura previa sobre el componente M100, establecimos una ventana temporal de análisis entre 80 y 140 ms post-estímulo.

La dirección de los campos evocados en MEG puede variar entre sujetos y fuentes dependiendo de la orientación de las fuentes neurales y la geometría individual. Para asegurar la consistencia entre participantes, implementamos un procedimiento automático de inversión de polaridad. Para cada fuente, evaluamos el signo de la respuesta promedio en la ventana temporal del M100 y multiplicamos la señal por dicho signo, garantizando que los picos principales mantuvieran una polaridad positiva

uniforme en todos los sujetos. Este paso fue fundamental para evitar la cancelación de señales durante el promediado. Adicionalmente, para mejorar la comparabilidad de las señales entre sujetos, aplicamos una normalización por amplitud de pico. Cada señal individual fue normalizada dividiéndola por el valor máximo absoluto observado entre ambos hemisferios, conservando así la relación de amplitud interhemisférica mientras estandarizábamos la escala entre participantes.

Para superar las limitaciones encontradas en la determinación individual de latencias, implementamos el método jackknife (Miller et al., 1998; Ulrich & Miller, 2001), que consiste en computar n promedios de la señal (donde n es el número de participantes), cada uno omitiendo a un participante diferente del conjunto. En cada uno de estos promedios, la relación señal-ruido es considerablemente mayor que en los registros individuales, lo que permite una detección más fiable de la latencia del componente.

En lugar de identificar simplemente la latencia del pico de máxima amplitud, utilizamos el método de fracción de área para determinar las latencias. Específicamente, determinamos el punto temporal en el que la señal alcanza el 50% de su área acumulada dentro de la ventana de interés. Este método resulta más robusto ante la presencia de múltiples picos, ruido o distorsiones en la forma de onda (Luck, 2014).

La aplicación de estas técnicas de procesamiento de señales nos permitió obtener resultados más robustos y menos sensibles al ruido, al procesamiento específico previo o a los umbrales escogidos en comparación con los hallazgos del estudio anterior.

9.5.4. Análisis estadísticos

Para comparar variables cualitativas entre grupos, utilizamos la prueba de chi-cuadrado y calculamos la V de Cramer con su intervalo de confianza al 95%.

A diferencia del Estudio 4, para las variables cuantitativas adoptamos un enfoque paramétrico, empleando pruebas t para comparaciones entre grupos y calculando la d de Cohen, también con su intervalo de confianza al 95%. Este cambio respecto al enfoque no paramétrico anterior se justifica por el tamaño de la muestra y la distribución aproximadamente normal de los datos, lo que nos permitió aumentar la potencia estadística. Como verificación, realizamos también pruebas no paramétricas (prueba de suma de rangos de Wilcoxon con corrección de continuidad), obteniendo resultados equivalentes, aunque no presentamos estas tablas en el manuscrito por concisión.

Las latencias obtenidas mediante jackknife fueron comparadas estadísticamente entre los grupos utilizando t -tests con correcciones específicas para estadísticas jackknife (Kiesel et al., 2008). Estas correcciones compensan la reducción artificial de la variabilidad que ocurre en las estimaciones jackknife. Para el análisis estadístico, empleamos una prueba de hipótesis unilateral, evaluando específicamente si el grupo FH+APOE4 presentaba latencias más cortas que el grupo FH-APOE3.

Para analizar las diferencias en potencia tiempo-frecuencia entre grupos, empleamos pruebas CBPT, utilizando el mismo método que el Estudio 4, pero con algunos cambios: (1) aumentamos el número de aleatorizaciones a 30000 para incrementar la estabilidad de los resultados, (2) utilizamos análisis de una cola en el CBPT, basados en nuestras hipótesis direccionales y (3) aplicamos el análisis a las máscaras personalizadas descritas anteriormente, que aíslan específicamente los segmentos con ERS.

En el espacio de sensores, el CBPT consideró las tres dimensiones (sensores, tiempo y frecuencia) simultáneamente. En el espacio de fuentes, por las mismas limitaciones computacionales explicadas en el Estudio 4, consideramos únicamente tiempo y frecuencia como dimensiones, analizando por separado cada región de interés (cisura calcarina y giros fusiformes bilaterales). Para la presentación de resultados, reportamos los valores correspondientes al clúster más significativo cuando se encontró más de uno. Aunque ocasionalmente se identificaron múltiples clústers, nunca se encontró más de un clúster estadísticamente significativo para la misma comparación.

Para complementar este análisis con medidas convencionales, calculamos para cada participante un valor promedio de potencia en los pasos pertenecientes al clúster identificado. Con estos valores, obtuvimos estadísticos descriptivos, tamaños del efecto (*d* de Cohen) y *p*-valores mediante pruebas *t*. Es importante señalar que este enfoque complementario puede producir estimaciones infladas del tamaño del efecto debido al sesgo de selección inherente. Este potencial sesgo es particularmente relevante en el espacio de sensores, donde la mayor dimensionalidad de los datos (tiempo × frecuencia × sensores) aumenta la probabilidad de que la selección de pasos maximice incidentalmente las diferencias entre grupos.

Al igual que en el Estudio 4, aplicamos corrección FDR para controlar las comparaciones múltiples dentro de cada hipótesis.

Los análisis fueron implementados usando MATLAB R2021b con Fieldtrip para el preprocesamiento y CBPT, y R 4.2.1 para los demás análisis estadísticos.

9.6. Resultados

9.6.1. ERS post-estímulo

Fase de codificación

Los resultados de las comparaciones entre grupos de riesgo de la ERS post-estímulo durante la fase de codificación se detallan en la Tabla 9.6.1 y la Figura 9.6.1. El grupo de alto riesgo mostró un clúster significativo con mayor ERS en el espacio de sensores. En las regiones cerebrales específicas analizadas, aunque observamos tendencias en la misma dirección, estas no alcanzaron la significación.

	CBPT	Comparación Media Clúster tras CBPT			
	<i>p</i>	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH-APOE4</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto
Clúster espacio de sensores	*0.0186	0.067±0.081	0.205±0.087	*4.87×10⁻⁷	-1.64 (-2.30, -0.99)
Clúster Calcarina	0.2188	0.077±0.133	0.178±0.128	0.0091	-0.77 (-1.36, -0.18)
Clúster Fusiforme izquierdo	0.1038	0.082±0.128	0.181±0.129	0.0086	-0.77 (-1.36, -0.18)
Clúster Fusiforme Derecho	0.1144	0.081±0.138	0.183±0.108	0.0055	-0.82 (-1.41, -0.23)

Tabla 9.6.1. Comparaciones ERS - Codificación

Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar de la ERS promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba *t* de Student, ambas de una cola. Tamaño del efecto: *d* de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores negativos indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. **p* < 0.05. Nota: *p* < 0.05 en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la *p* del CBPT no es significativa.

En el espacio de sensores, el análisis CBPT identificó un clúster significativo (*p* = 0.0186) que abarca sensores anteriores, laterales y posteriores, extendiéndose

prácticamente por todos los pasos de tiempo-frecuencia pertenecientes a la máscara, entre -100 y 500 ms en frecuencias de 2 a 19 Hz (Figura 9.6.1). Las diferencias más pronunciadas se observaron en dos rangos tiempo-frecuencia diferenciados. El primero apareció durante todo el tiempo de activación, entre 3 y 6 Hz. El segundo se observó en frecuencias de 10 a 15 Hz, concentradas temporalmente en torno a los 0 ms (e incluso en los 100ms previos, aunque la resolución temporal inherente a la transformación wavelet limita la precisión en esta determinación).

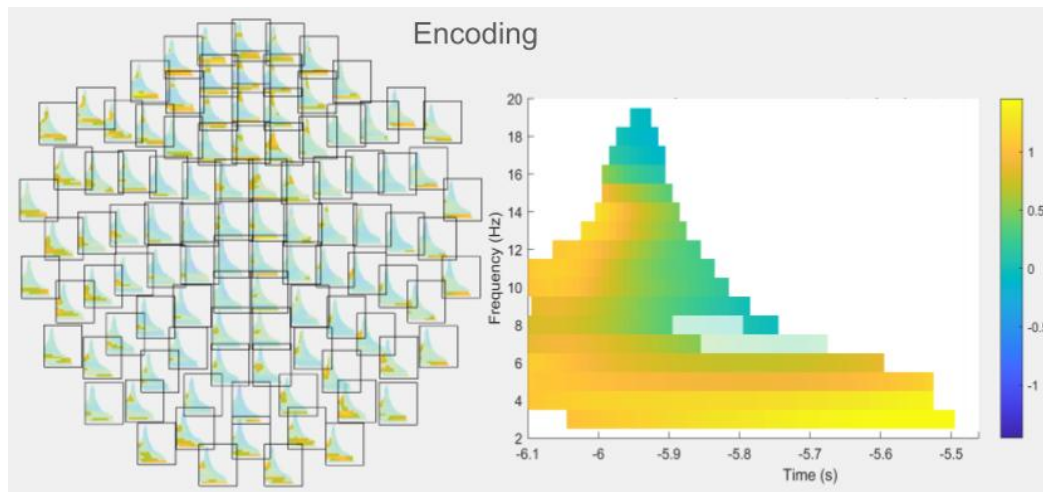


Figura 9.6.1. Comparaciones ERS en sensores - Codificación

Comparación de la ERS entre el grupo de alto riesgo y el de bajo riesgo. Panel izquierdo: Diferencias para cada magnetómetro individual. Panel derecho: Diferencias promediadas entre todos los sensores. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores positivos (amarillo) indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

El análisis en regiones cerebrales específicas reveló patrones similares pero que no alcanzaron significación estadística. En las tres regiones cerebrales se observó el mismo patrón de dos rangos tiempo-frecuencia identificado en el espacio de sensores. En este caso, al no existir una dimensión espacial adicional (como los sensores), las diferencias se separaron en dos clústers diferenciados, lo que puede explicar al menos parcialmente la pérdida de significación. El clúster más robusto, de baja frecuencia (3-6 Hz), se extendía durante toda la ventana temporal. El segundo, de frecuencia más alta (9-15 Hz), se concentraba alrededor del inicio del estímulo.

Los tamaños del efecto encontrados, aunque potencialmente ligeramente inflados, fueron considerables, con una d de Cohen de ~ 1.64 en el espacio de sensores.

Fase de recuperación

Los resultados de las comparaciones entre grupos de riesgo de la ERS post-estímulo durante la fase de recuperación se detallan en la Tabla 9.6.2 y las Figuras 9.6.2 y 9.6.3. El grupo de alto riesgo mostró clústers significativos con mayor ERS tanto en el espacio de sensores como en las tres regiones cerebrales específicas analizadas.

<i>CBPT</i>		<i>Comparación Media Clúster tras CBPT</i>			
	<i>p</i>	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH-APOE4</i>	<i>p</i>	<i>Tamaño del efecto</i>
Clúster espacio de sensores	*0.0008	0.034±0.146	0.232±0.147	*1.74×10⁻⁵	-1.35 (-1.98, -0.72)
Clúster Calcarina	*0.0244	0.085±0.200	0.221±0.170	*0.0127	-0.73 (-1.32, -0.15)
Clúster Fusiforme Izquierdo	*0.0206	0.073±0.170	0.199±0.180	*0.0140	-0.72 (-1.31, -0.13)
Clúster Fusiforme Derecho	*0.0063	0.088±0.214	0.225±0.139	*0.0098	-0.76 (-1.35, -0.17)

Tabla 9.6.2. Comparaciones ERS - Recuperación

Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar de la ERS promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t de Student, ambas de una cola. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores negativos indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. *p < 0.05. Nota: p < 0.05 en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa.

Los resultados durante la fase de recuperación muestran diferencias con la codificación en la forma de la propia máscara de activación. Mientras que la máscara en codificación en sensores englobaba frecuencias entre 3 y 19 Hz y tiempos entre -100 y 500 ms, la máscara en recuperación abarca un rango más reducido: frecuencias entre 3 y 9 Hz y tiempos entre -50 y 550 ms. Diferencias similares aparecen en las máscaras generadas a nivel de regiones corticales.

En el espacio de sensores, el análisis CBPT identificó un clúster significativo (p = 0.0008) que abarcaba prácticamente todos los sensores y todos los pasos de tiempo-frecuencia incluidos en la máscara, con resultados entre -50 y 550 ms en frecuencias de 2 a 9 Hz. Algunos sensores, especialmente los centrales, incluían una parte más pequeña de los pasos de tiempo-frecuencia en el clúster (Figura 9.6.2). Las diferencias más intensas se observaron en los primeros 100-200 ms, entre 3 y 6 Hz.

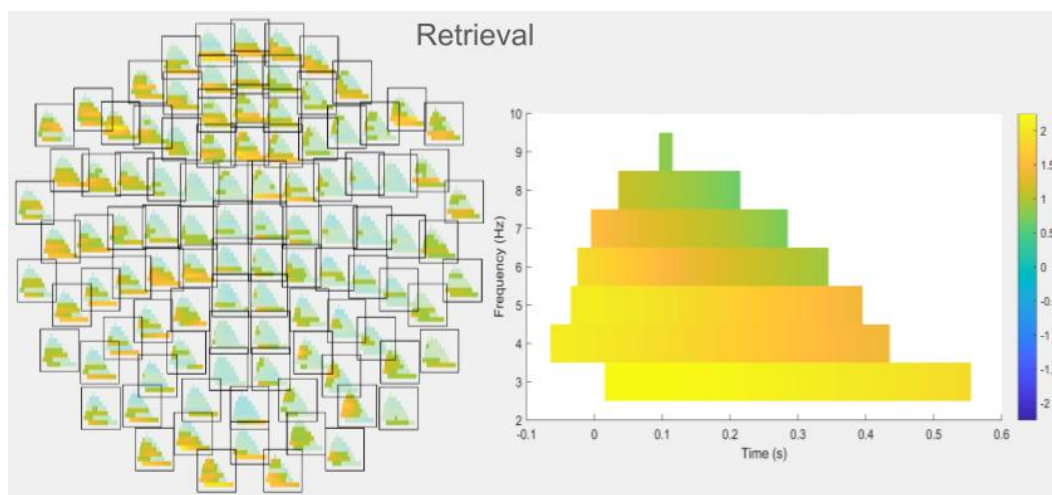


Figura 9.6.2. Comparaciones ERS en sensores - Recuperación

Comparación de la ERS entre el grupo de alto riesgo y el de bajo riesgo. Panel izquierdo: Diferencias para cada magnetómetro individual. Panel derecho: Diferencias promediadas entre todos los sensores. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores positivos (amarillo) indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. Clúster significativo (p < 0.05): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

El análisis en regiones cerebrales específicas encontró resultados similares, con clústers significativos en cisura calcarina (p=0.0244), fusiforme izquierdo (p=0.0206) y fusiforme derecho (p=0.0063). Cada región presentó máscaras distintivas debido a los patrones diferenciales de ERS. Aunque las tres regiones mostraron un patrón de activación en la mayor parte de los pasos de tiempo-frecuencia analizados, el giro fusiforme derecho presentó el clúster más extenso y de mayor intensidad, entre 3 y 8

Hz (Figura 9.6.3). En general, las diferencias más intensas se observaron en los primeros 100-200 ms, aunque la frecuencia específica variaba según la región.

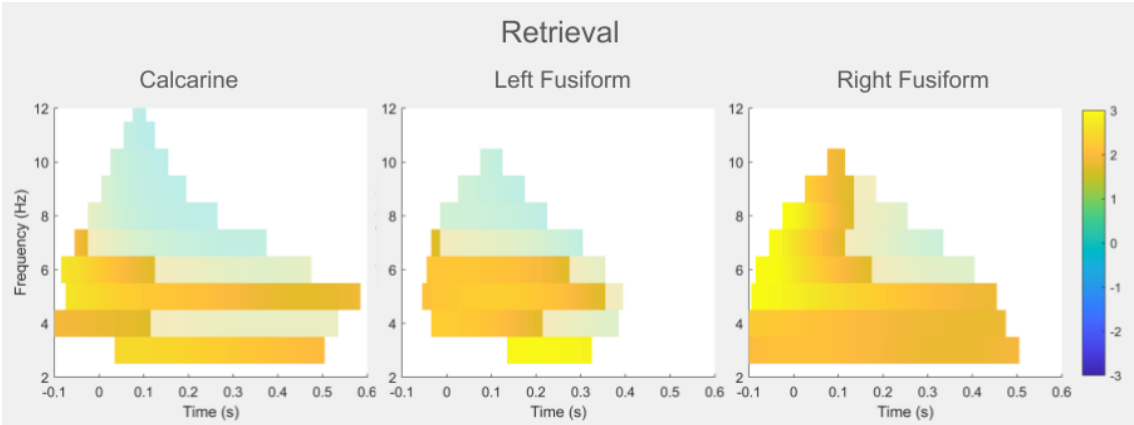


Figura 9.6.3. Comparaciones ERS en regiones visuales - Recuperación
 Comparación de la ERS entre el grupo de alto riesgo y el de bajo riesgo en tres ROIs. Paneles (de izq. a dcha.): Císur calcarina, giro fusiforme izquierdo y giro fusiforme derecho. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores positivos (amarillo) indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

Los tamaños del efecto fueron elevados, con una d de Cohen de ~ 1.35 en el espacio de sensores y ~ 0.7 - 0.8 en las regiones específicas. Estos valores podrían estar ligeramente inflados debido al sesgo de selección inherente al análisis de clústers previamente identificados como significativos, especialmente en el espacio de sensores, donde la dimensionalidad de los datos es mayor.

Todos los resultados conservaron su significación estadística tras la corrección FDR.

9.6.2. Latencia M100

No encontramos diferencias significativas en la latencia M100 entre los grupos durante las fases de recuperación o codificación en la corteza calcarina, como se detalla en la Tabla 9.6.3. Con la excepción de la calcarina izquierda durante codificación, los intervalos de confianza para los tamaños del efecto en el resto de las comparaciones abarcan aproximadamente desde -1 hasta $+1$, incluyendo el cero, lo que indica una considerable incertidumbre estadística en estos resultados.

	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH+APOE4</i>	<i>p</i>	<i>Tamaño del efecto</i>
N	25	25		
Codificación				
Latencia M100 Calcarina Izquierda	0.111±0.002	0.107±0.002	0.1471	-1.50 (-2.79 0.21)
Latencia M100 Calcarina Derecha	0.110±0.002	0.110±0.002	0.5938	0.34 (-0.81 1.48)
Recuperación				
Latencia M100 Calcarina Izquierda	0.118±0.002	0.117±0.002	0.4405	-0.21 (-1.35 0.93)
Latencia M100 Calcarina Derecha	0.115±0.002	0.114±0.002	0.4660	-0.12 (-1.26 1.02)

Tabla 9.6.3. Comparaciones latencia M100 entre grupos de riesgo
 Los valores se presentan como Media $\pm$ Desviación estándar. Análisis estadístico: Método jackknife con pruebas t de Student (una cola, basadas en hipótesis). Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%. * $p < 0.05$.

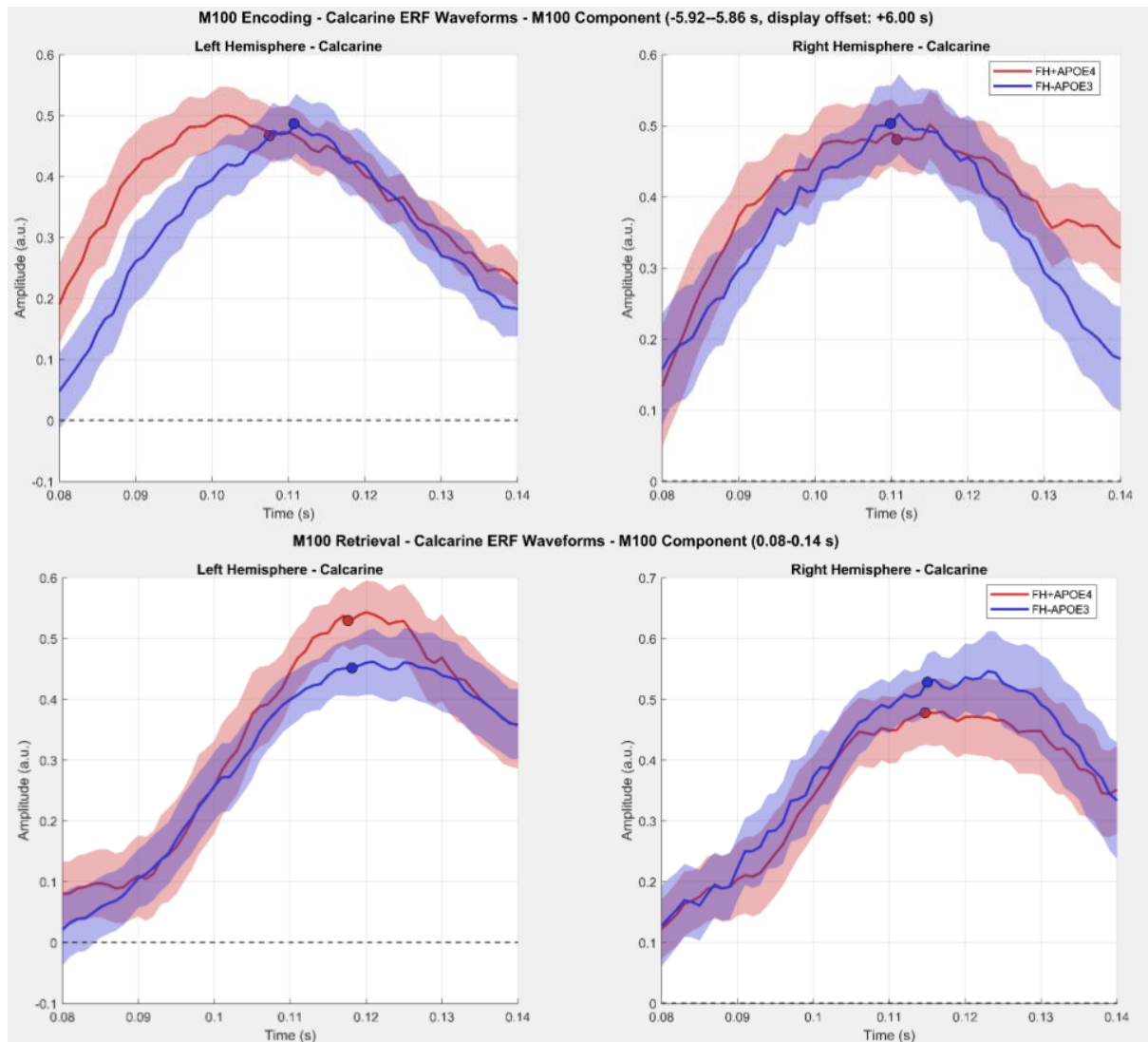


Figura 9.6.4. Comparaciones componente M100 en cisura calcarina
ERF en cisura calcarina durante la ventana temporal del M100 (80-140 ms). Paneles: Arriba, fase de codificación; abajo, fase de recuperación. Líneas: Media del grupo de alto riesgo (rojo) y del grupo de bajo riesgo (azul). Área sombreada: Error estándar de la media (SEM). Puntos: Latencia del pico en la señal promedio de cada grupo. Eje X: Tiempo (ms). Eje Y: Amplitud normalizada.

9.7. Discusión del Estudio 5

El objetivo principal de este estudio fue investigar posibles diferencias en medidas MEG relacionadas con el procesamiento visual en personas con alto riesgo de Alzheimer. Este trabajo surge directamente de los hallazgos del Estudio 4 (López-Cuenca et al., 2023), donde encontramos correlaciones significativas entre la agudeza visual y parámetros electrofisiológicos en el grupo de alto riesgo, pero no logramos detectar diferencias directas significativas en las medidas de MEG entre grupos. Mediante mejoras metodológicas sustanciales, este estudio proporciona nuevas evidencias que refuerzan la hipótesis de hiperactivación neuronal temprana en individuos con riesgo elevado de desarrollar Alzheimer.

9.7.1. Primera hipótesis: ERS en tiempo-frecuencia

Nuestro hallazgo más robusto fueron las mayores ERS tiempo-frecuencia en el grupo de alto riesgo durante la fase de recuperación, encontrados tanto en el espacio de sensores como en cisura calcarina y giros fusiformes. Durante la fase de codificación, aunque el patrón fue similar, las diferencias sólo alcanzaron la significación en el espacio de sensores, mientras que en las regiones cerebrales mostraron tendencias consistentes en la misma dirección, pero no significativas.

Estos resultados apoyan plenamente nuestra hipótesis 2.1 sobre mayor ERS en individuos con alto riesgo durante la fase de recuperación, y parcialmente nuestra hipótesis 1.1 sobre mayor ERS durante la fase de codificación.

Un hallazgo particularmente importante fue la existencia de patrones diferenciales entre las fases de codificación y recuperación, tanto en las máscaras de activación como en la robustez de las diferencias entre grupos. Las diferencias resultaron considerablemente más pronunciadas durante la recuperación, a pesar de que los estímulos visuales (caras) eran físicamente idénticos en ambas fases. Esta distinción sugiere que la interpretación inicial que propusimos en el estudio previo, centrada principalmente en el procesamiento sensorial básico, podría ser insuficiente. Los patrones de ERS observados probablemente reflejan no solo procesos visuales primarios, sino también mecanismos atencionales y funciones cognitivas de mayor nivel. Otro factor que podría influir es la consistencia individual de la métrica de la potencia espectral, que, como muestra el Estudio 3, alcanza los mayores valores durante la fase de recuperación. Una métrica más consistente puede aumentar la potencia estadística y la probabilidad de encontrar efectos significativos.

A pesar de estas diferencias entre fases, es importante destacar que en todos los análisis realizados, en ambas fases como en todos los espacios y áreas exploradas, la tendencia del grupo de riesgo fue consistentemente hacia una mayor ERS. Este patrón general respalda la hipótesis de hiperactividad neuronal temprana sugerida en el Estudio 4. Sin embargo, nuestros hallazgos actuales indican que, a diferencia de lo que suponíamos inicialmente, estas diferencias podrían no estar limitadas al procesamiento visual primario. El hecho de encontrar diferencias significativas a nivel de sensores durante la codificación, pero no en las áreas específicas analizadas, sugiere que los patrones de hiperactivación podrían involucrar redes neuronales más amplias o distintas de las contempladas inicialmente.

9.7.2. Segunda hipótesis: Latencia en M100

Contrariamente a nuestras hipótesis, no encontramos diferencias significativas en la latencia M100 entre los grupos de riesgo.

En aras de la transparencia metodológica, considero necesario mencionar que, a pesar de las mejoras implementadas, no conseguimos obtener datos totalmente consistentes para la latencia del componente M100. Los resultados mostraban cierta variabilidad en función de los parámetros específicos utilizados en el análisis.

Con el método previo utilizado en el estudio anterior, pequeños cambios en los parámetros podían generar alteraciones sustanciales en los resultados. La metodología refinada que aplicamos en este estudio aumentó considerablemente la estabilidad, permitiendo observar tendencias más constantes. En la mayoría de las configuraciones

analizadas, se mantenía una tendencia hacia latencias ligeramente más tempranas en el grupo de alto riesgo, sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, estas variaciones metodológicas afectaban lo suficiente como para que, en algunos casos, se alcanzara significación estadística en determinadas comparaciones, mientras que en otros se observaba incluso una inversión sutil de la tendencia. Tras evaluar sistemáticamente varios métodos y parámetros, seleccioné finalmente aquel que ofrecía resultados más robustos y mayor respaldo en la literatura científica.

Basándome en estas observaciones, considero que no podemos extraer conclusiones definitivas sobre esta métrica. Los intervalos de confianza de los tamaños del efecto (d de Cohen) observados, que en la mayoría de comparaciones abarcan desde aproximadamente -1 hasta $+1$, refuerzan esta conclusión. Es posible que un estudio con tamaño muestral considerablemente mayor permitiese obtener resultados más estables respecto a la latencia del componente M100.

Estas observaciones son congruentes con los resultados encontrados en el Estudio 3, donde la medida que presentaba mayor consistencia individual fue la potencia espectral, especialmente durante la fase de recuperación. La consistencia longitudinal de los campos evocados, aunque adecuada, mejoraba sustancialmente con el suavizado temporal. Esto sugería que, aunque la morfología general de los componentes evocados podía ser estable, medidas temporales precisas como la latencia de picos específicos presentarían más fluctuaciones. Este factor podría representar un desafío particular al intentar detectar diferencias de apenas unos milisegundos entre grupos en componentes como la M100.

9.7.3. Integración con los hallazgos del Estudio 4

Nuestros resultados actuales complementan y extienden los hallazgos del Estudio 4 (López-Cuenca et al., 2023), donde encontramos un inesperado aumento de la agudeza visual en individuos con alto riesgo de Alzheimer, así como correlaciones entre esta medida y parámetros electrofisiológicos específicamente en el grupo de alto riesgo. A pesar de no obtener resultados concluyentes sobre la latencia, el aumento de ERS observado proporciona un posible mecanismo subyacente para estos hallazgos oftalmológicos previos. Podría reflejar una mayor excitabilidad neuronal que, al menos inicialmente, se relacionase con un mejor procesamiento visual y una mejor agudeza.

Los resultados obtenidos en este estudio son especialmente relevantes porque, tras emparejar cuidadosamente la muestra y optimizar los métodos de análisis, las diferencias en ERS aparecen de forma significativa exactamente en la dirección que habíamos predicho a partir de las correlaciones encontradas en el estudio anterior. Esto apoya la idea de que la ausencia de diferencias directas en nuestro trabajo anterior probablemente se debía a las limitaciones metodológicas que hemos logrado superar.

La coherencia entre los hallazgos de ambos estudios fortalece nuestra hipótesis sobre la hiperactivación neuronal temprana como posible mecanismo subyacente en etapas preclínicas o sujetos en riesgo de Alzheimer. Al mismo tiempo, los nuevos patrones observados, particularmente las diferencias entre fases de procesamiento, sugieren que los mecanismos subyacentes podrían ser más complejos de lo que inicialmente propusimos. Estos resultados abren nuevas preguntas sobre los procesos neurofisiológicos afectados en las etapas más tempranas de la enfermedad.

9.7.4. Utilidad como biomarcador

Independientemente de la interpretación concreta de los mecanismos subyacentes, las diferencias robustas en ERS post-estímulo entre grupos de riesgo, en ausencia de patología cognitiva o diferencias en el rendimiento de la tarea, representan un hallazgo prometedor con potencial aplicación clínica. La capacidad de detectar estas alteraciones funcionales en individuos completamente asintomáticos subraya el valor de estos marcadores electrofisiológicos para su posible inclusión en modelos de clasificación y predicción del continuo de Alzheimer.

Estos resultados son particularmente relevantes considerando uno de los principales desafíos en el desarrollo de biomarcadores basados en neuroimagen: la enorme cantidad de variables potenciales. Técnicas como MRI, EEG o MEG generan miles de puntos de datos a través de múltiples dimensiones espaciales, temporales y espectrales. Identificar medidas específicas con diferencias grupales significativas y tamaños del efecto considerables, como hemos logrado con las ERS durante la fase de recuperación, permite enfocar el desarrollo futuro de modelos en los marcadores más prometedores, reduciendo la dimensionalidad y mejorando potencialmente la precisión predictiva.

Las ERS identificadas en nuestro estudio podrían resultar especialmente útiles como biomarcadores por varias razones: son relativamente sencillos de cuantificar, muestran tamaños del efecto grandes, y se manifiestan durante una tarea cognitiva de fácil implementación. Además, al reflejar procesos cognitivos específicos, podrían proporcionar información complementaria a la obtenida durante estado de reposo.

9.8. Limitaciones, fortalezas y direcciones futuras

Si bien nuestro estudio presenta hallazgos prometedores, varios aspectos merecen consideración para investigaciones futuras.

9.8.1 Alcance del análisis regional en fuentes

Aunque la inclusión de los giros fusiformes representó un añadido sobre el estudio previo, la naturaleza confirmatoria de este estudio hizo que tuviésemos que centrarnos en un número limitado de regiones de interés predefinidas, con una hipótesis clara derivada del procesamiento visual de caras. Por tanto, posibles diferencias en ERS en otras redes o regiones cerebrales, que son sugeridas por los hallazgos en sensores y las diferencias entre fases de la tarea, no fueron exploradas aquí.

9.8.2. Tamaño y selección de la muestra

El análisis final incluyó un tamaño relativamente reducido de 50 participantes. Esta fue una elección metodológica deliberada más que una limitación de disponibilidad de datos. A partir de nuestra cohorte original, seleccionamos específicamente a los participantes para crear grupos cuidadosamente emparejados en variables clave (edad, sexo, educación, MMSE, ensayos válidos, tasa de errores), priorizando el control de posibles factores de confusión por encima de un mayor tamaño muestral.

Esta reducción estratégica mejoró la fiabilidad de nuestros hallazgos al minimizar la variabilidad intergrupar, aunque necesariamente también limitó la potencia estadística. Nuestro enfoque resultó efectivo, ya que detectamos diferencias robustas entre grupos a pesar del tamaño de muestra más conservador. Sin embargo, estudios futuros deberían construir sobre esta base aplicando procedimientos de emparejamiento similares a subconjuntos más grandes, aumentando tanto el poder estadístico como la generalización, sin comprometer el control de las variables de confusión.

9.8.3. Diseño de grupos y factores de riesgo

El diseño actual de dos grupos (alto riesgo con antecedentes familiares y *APOE* $\epsilon 4$ presente vs. bajo riesgo sin estos factores) maximizó las diferencias de riesgo entre grupos, proporcionando comparaciones claras y aumentando la probabilidad de encontrar efectos significativos. Sin embargo, este enfoque no permite separar los efectos individuales del genotipo *APOE* y la historia familiar. Investigaciones futuras podrían ampliar estos hallazgos incluyendo cuatro subgrupos en un diseño 2x2, lo que permitiría aislar los efectos específicos de cada factor.

9.8.4. Naturaleza transversal del estudio

La naturaleza transversal de nuestro estudio, si bien permite un diseño experimental minuciosamente controlado, representa una limitación para el seguimiento de la progresión temporal. Aunque revelamos claras diferencias grupales que sientan las bases para investigaciones futuras, los estudios longitudinales serán esenciales para validar estos hallazgos como biomarcadores predictivos y examinar dos aspectos clave: cómo evolucionan los patrones de ERS a lo largo del tiempo, y si representan únicamente una medida de riesgo o si cambian de manera específica durante la progresión desde etapas preclínicas hasta fases clínicas de la enfermedad.

9.8.5. Desarrollo de modelos predictivos

Una dirección futura prometedora a partir de estos hallazgos es el desarrollo de modelos predictivos para la enfermedad de Alzheimer. Tales modelos podrían integrar múltiples tipos de datos: factores de riesgo (genotipo *APOE*, historia familiar), evaluaciones cognitivas (memoria, función ejecutiva, velocidad de procesamiento), variables demográficas (edad, sexo, educación), biomarcadores establecidos (patología de amiloide- β y tau) y marcadores emergentes de neuroimagen (incluyendo las alteraciones ERS identificadas en este estudio, y otros como biomarcadores de MEG en reposo). Este enfoque integral podría permitir el desarrollo de modelos sofisticados que puedan estimar no solo el riesgo general, sino la probabilidad de inicio de la enfermedad dentro de ventanas de tiempo específicas para cada individuo. Tal evaluación precisa del riesgo en la etapa preclínica podría tener profundas implicaciones clínicas, permitiendo intervenciones dirigidas antes de que ocurra una neurodegeneración sustancial y proporcionando métricas valiosas para evaluar ensayos clínicos y resultados de tratamiento.

9.9. Conclusiones del Estudio 5

Este estudio aporta evidencia de que, tras emparejar cuidadosamente los grupos, las personas con mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer tienden a exhibir mayores ERS post-estímulo durante la visualización de caras en la tarea DMS. Estas diferencias en potencia fueron especialmente pronunciadas durante la fase de recuperación, coincidiendo con los patrones más distintivos identificados en el Estudio 2 y con los patrones de mayor consistencia del Estudio 3.

Estas alteraciones en la actividad neural respaldan la hipótesis de hiperactivación neuronal temprana, detallada en la revisión del Estudio 1, y sugieren que las ERS post-estímulo en la tarea DMS podrían constituir biomarcadores valiosos para evaluar el riesgo de Alzheimer, incluso en individuos asintomáticos.

En cuanto a la latencia de la M100, no encontramos diferencias significativas entre grupos. A pesar de nuestros esfuerzos por refinar la metodología, esta medida mostraba cierta variabilidad dependiendo de los parámetros de análisis empleados. Esta inconsistencia podría relacionarse con dos factores: primero, los hallazgos del Estudio 3, que indicaban que la morfología general de los componentes evocados es más estable que sus latencias específicas; segundo, el tamaño muestral relativamente reducido, que, aunque cuidadosamente emparejado, podría limitar la potencia estadística para detectar diferencias temporales sutiles.

Estas limitaciones me llevaron a priorizar en los capítulos posteriores aquellas métricas que mostraron mayor estabilidad y tamaños del efecto detectables con nuestra muestra, centrándome particularmente en los análisis de potencia espectral y dejando de lado los análisis de campos evocados.

El carácter confirmatorio de este estudio permitió poner a prueba de forma rigurosa la hipótesis derivada del Estudio 4, pero también limitó nuestro análisis a aspectos específicos del procesamiento visual primario. Sin embargo, los propios resultados obtenidos sugieren un panorama más complejo. El hecho de que las diferencias entre grupos difieran entre la codificación y la recuperación, a pesar de que los estímulos visuales fuesen físicamente idénticos, sugiere que los mecanismos afectados podrían involucrar procesos atencionales y cognitivos de mayor nivel que el procesamiento visual primario. Asimismo, el hallazgo de diferencias significativas en sensores durante la codificación, sin acompañamiento en las regiones occipitales analizadas, plantea la posibilidad de que otras áreas cerebrales, no incluidas en el análisis actual, estén contribuyendo a las diferencias entre grupos.

Estos hallazgos amplían nuestra comprensión de la hiperactivación neuronal temprana en el riesgo de Alzheimer, confirmando su existencia, pero revelando que su naturaleza y extensión podrían ser más amplias y complejas de lo inicialmente conceptualizado.

Capítulo 10. Estudio 6. Análisis exploratorios de ERS en tiempo-frecuencia

10.1. Motivación del Estudio 6

El estudio anterior adoptó un enfoque confirmatorio para resolver las contradicciones encontradas en el Estudio 4, y logró identificar diferencias entre grupos de riesgo. Sin embargo, al centrarnos en una hipótesis predefinida, surge de forma natural una pregunta: ¿qué otros patrones podrían emerger si adoptáramos una aproximación exploratoria más amplia? ¿existen diferencias en regiones o fases de la tarea que no hemos examinado y que podrían revelar aspectos adicionales de las alteraciones tempranas en el continuo de Alzheimer?

El sexto estudio de esta tesis extiende directamente el trabajo anterior mediante análisis exploratorios exhaustivos de las ERS en tiempo-frecuencia. Mantenemos el mismo diseño y muestra del Estudio 5 pero adoptando una perspectiva analítica complementaria: mientras el estudio previo buscaba confirmar hipótesis específicas, este adopta un enfoque exploratorio, examinando patrones y regiones que no habíamos analizado anteriormente.

Esta aproximación representa la culminación lógica de la línea de investigación desarrollada a lo largo de esta tesis. Integra tres pilares fundamentales: (1) la evidencia recopilada en la revisión exhaustiva de literatura del Estudio 1, (2) la caracterización detallada de los patrones electrofisiológicos de la tarea DMS y su consistencia individual, establecidas en los Estudios 2 y 3, y (3) los hallazgos sobre diferencias entre grupos de riesgo identificados en los Estudios 4 y 5.

Este trabajo contribuye principalmente al objetivo 3 de la tesis, ya que se centra en analizar las diferencias entre grupos de riesgo durante las fases de codificación, recuperación y mantenimiento de la tarea DMS, explorando si existen alteraciones funcionales detectables mediante MEG en individuos asintomáticos con alto riesgo de desarrollar Alzheimer.

El artículo se encuentra aún en fase de elaboración final, pendiente de la redacción del manuscrito definitivo en inglés para su envío a revistas científicas.

10.2. Resumen

Antecedentes: Nuestro estudio anterior demostró que las personas con alto riesgo de desarrollar Alzheimer presentaban un aumento de la ERS post-estímulo. Observamos este fenómeno en el espacio de sensores durante ambas fases (codificación y recuperación), pero solo alcanzó significación estadística en regiones visuales durante la recuperación. Al tratarse de un estudio confirmatorio, su alcance se limitó a examinar las ERS post-estímulo y áreas visuales previamente definidas.

Objetivos e hipótesis: En este trabajo abordé una exploración más amplia de las diferencias en los patrones de potencia tiempo-frecuencia asociados a las ERS entre los grupos de riesgo. Me propuse dos objetivos principales: en primer lugar, comprobar

si las diferencias en ERS post-estímulo se extendían a otras regiones corticales; segundo; en segundo lugar, explorar las diferencias en ERS alfa sostenida durante el mantenimiento, un patrón relevante identificado previamente en el Estudio 2. Mi hipótesis principal planteaba que los sujetos de alto riesgo mostrarían mayor activación, manifestada como mayor ERS tanto post-estímulo como durante el mantenimiento.

Métodos: Utilicé la misma muestra cuidadosamente emparejada del Estudio 5, aplicando las metodologías desarrolladas en los Estudios 2 y 5, pero ampliando el análisis a múltiples regiones cerebrales y la fase de mantenimiento.

Resultados: El grupo de alto riesgo mostró ERS post-estímulo significativamente mayor en regiones frontales y temporales durante la codificación. Durante la recuperación, este aumento se extendió a prácticamente todas las regiones corticales analizadas, salvo la región occipital general. Las diferencias más sutiles durante la recuperación aparecieron en áreas occipitales, mientras que las más marcadas se localizaron en regiones frontales, parietales y temporales. Durante el mantenimiento, el grupo de alto riesgo presentó mayor ERS alfa sostenida tanto en sensores como en regiones occipitales y temporales, con diferencias especialmente notables en el hipocampo, el lóbulo temporal y el giro fusiforme derechos.

Discusión: Este patrón generalizado de incremento en las ERS refuerza la hipótesis sobre la existencia de hiperactivación en el grupo de alto riesgo. Los resultados muestran que las diferencias no se limitan al procesamiento visual primario, como sugerían nuestros estudios previos, sino que abarcan un espectro más amplio de procesos cognitivos y regiones corticales. Además, estas diferencias no se restringen a las ERS post-estímulo, sino que también aparecen durante la activación sostenida en la fase de mantenimiento.

10.3. Introducción

La caracterización de la tarea en el Estudio 2 reveló un fenómeno interesante: los patrones de ERS post-estímulo diferían claramente entre las fases de codificación y recuperación. Esta distinción resulta llamativa ya que los estímulos visuales (caras) son idénticos en ambas fases y las ERS ocurren en un periodo temprano tras la presentación del estímulo. Además, los patrones ERS exactos varían según la región cerebral. Esta topografía diferencial está documentada en la literatura y sugiere la participación de distintas redes neuronales en los diferentes componentes de procesamiento cognitivo ([Raghavachari et al., 2006](#); [Hsieh & Ranganath, 2014](#)).

Los resultados del Estudio 5 apoyaron nuestra hipótesis sobre la hiperactivación neuronal temprana en individuos con alto riesgo de desarrollar Alzheimer, mostrando consistentemente mayor ERS en este grupo. Sin embargo, observamos una diferencia importante en la robustez del efecto entre fases: durante la recuperación, la hiperactivación fue significativa tanto en sensores como en regiones visuales específicas, mientras que durante la codificación solo alcanzó significación en sensores.

Esta discrepancia plantea interrogantes importantes que nuestro estudio anterior, por su naturaleza confirmatoria, no pudo abordar: ¿a qué regiones cerebrales corresponden las diferencias observadas en sensores durante la codificación, si no aparecen en las áreas de procesamiento visual examinadas? ¿las diferencias durante la recuperación se limitan a las regiones ya analizadas o se extienden a otras regiones corticales?

Durante la codificación, en la caracterización de la tarea del Estudio 2, los máximos de actividad de la ERS post-estímulo se localizaron principalmente en regiones occipitales y temporales. Sin embargo, también se observaba una activación diferenciada en regiones frontales, posiblemente relacionada con la FM-Theta descrita en la literatura ([Hsieh & Ranganath, 2014](#)). Teniendo en cuenta esto, y los sensores significativos en el Estudio 5, consideré especialmente relevante analizar posibles diferencias en regiones temporales y frontales durante la codificación. En cambio, hipoteticé que las regiones occipitales probablemente no mostrarían efectos diferenciales claros entre grupos.

Durante la recuperación, los máximos de actividad de la ERS post-estímulo se localizaron también en regiones occipitales y temporales. Sin embargo, dadas las amplias diferencias encontradas en el Estudio 5, consideré relevante explorar todos los principales grupos de regiones cerebrales, así como áreas específicas potencialmente relacionadas con el Alzheimer y la recuperación de memoria (hipocampo, parahipocampo y amígdala).

Por otra parte, tanto la caracterización de la tarea (Estudio 2) como la revisión (Capítulo 4) identificaron otro patrón oscilatorio potencialmente relevante: la ERS alfa sostenida durante el mantenimiento. Esto da lugar a otra pregunta fundamental: ¿existen diferencias entre grupos de riesgo también en este patrón, particularmente en aquellas regiones donde su presencia es más marcada?

Durante la caracterización de la fase de mantenimiento, esta ERS alfa sostenida alcanza sus máximos de actividad en regiones occipitales, temporales y frontales, con especial intensidad en hipocampo, parahipocampo y amígdala. Esto es coherente con literatura previa que describe potencia incrementada en alfa durante el mantenimiento en regiones occipitales y frontotemporales ([Wianda & Ross, 2019](#)). Basándome en la misma hipótesis de hiperactivación general que para las ERS post-estímulo, esperaba encontrar también un aumento de la ERS alfa sostenida en el grupo de riesgo.

10.4. Objetivos e hipótesis

En base a las preguntas planteadas, definí los siguientes objetivos e hipótesis:

Objetivo 1: Analizar las diferencias entre grupos de riesgo en las ERS post-estímulo durante la fase de codificación en regiones cerebrales específicas.

- **Hipótesis 1.1-1.2:** El grupo de alto riesgo presentará una mayor ERS en regiones temporales (1.1) y frontales (1.2) durante la fase de codificación.

Objetivo 2: Analizar diferencias entre grupos de riesgo en las ERS post-estímulo durante la fase de recuperación en regiones cerebrales específicas.

- **Hipótesis 2.1-2.5:** El grupo de alto riesgo presentará mayor ERS durante la recuperación en regiones occipitales (2.1); regiones temporales (2.2); regiones frontales (2.3); hipocampo, parahipocampo y amígdala (2.4); y otras regiones menos directamente asociadas como parietales y centrales (2.5).

Objetivo 3: Analizar diferencias entre grupos de riesgo en la ERS alfa sostenida durante la fase de mantenimiento.

- **Hipótesis 3.1-3.5:** El grupo de alto riesgo presentará mayor ERS durante el mantenimiento en sensores (3.1); regiones occipitales (3.2), regiones frontales (3.3), regiones temporales (3.4); e hipocampo, parahipocampo y amígdala (3.5).

10.5. Métodos

Para estos análisis exploratorios utilicé los mismos grupos emparejados del estudio anterior, en los que ya se habían identificado diferencias significativas en la ERS post-estímulo durante la codificación y la recuperación. Esta continuidad metodológica permite establecer comparaciones directas con los hallazgos previos, al tiempo que amplía nuestra comprensión sobre los procesos neurofisiológicos subyacentes a las distintas fases de la tarea cognitiva.

Los métodos generales de adquisición y procesamiento de la señal MEG, así como la reconstrucción de fuentes y la descripción de la tarea, se detallan en la sección de “Métodos” del capítulo 4 (Sección 4.2.5). Los métodos para calcular los análisis de tiempo-frecuencia fueron los mismos que en el estudio anterior (Sección 9.5.3), por lo que tampoco los repito aquí. Me centro únicamente en las especificaciones particulares de este estudio exploratorio, en especial la definición de máscaras.

Para definir las máscaras de activación seguí una lógica similar a la del estudio anterior, pero en este caso utilicé distintos umbrales en función de la intensidad típica de cada patrón de ERS. Para las ERS post-estímulo en espacio de sensores, que presentan una actividad más intensa, incluí aquellos pasos de tiempo-frecuencia con un incremento superior al 5% con respecto a la línea base. En el espacio de fuentes, mantuve este mismo umbral del 5% para zonas que presentaban alta activación, como regiones occipitales y temporales, pero lo reduje a un 2% para aquellas regiones que presentaban una activación menor, como regiones frontales, parietales y centrales.

Para la ERS alfa sostenida durante la fase de mantenimiento, que presenta una magnitud considerablemente menor en el espacio de sensores, utilicé un umbral más sensible, incluyendo aquellos pasos con un incremento superior al 0.5% con respecto a la línea base. En el espacio de fuentes, apliqué un umbral del 5% en regiones que presentan alta activación durante esta fase, como occipitales y temporales, y un umbral del 2% en regiones con menor activación, como las frontales.

Las máscaras resultantes para los patrones de ERS en el espacio de sensores se presentan en la Figura 10.5.1. Para no alargar excesivamente este estudio, no incluyo las máscaras específicas por región cerebral, aunque su forma puede inferirse en las figuras de resultados, donde se muestran los pasos tiempo-frecuencia incluidos en los análisis para los efectos significativos.

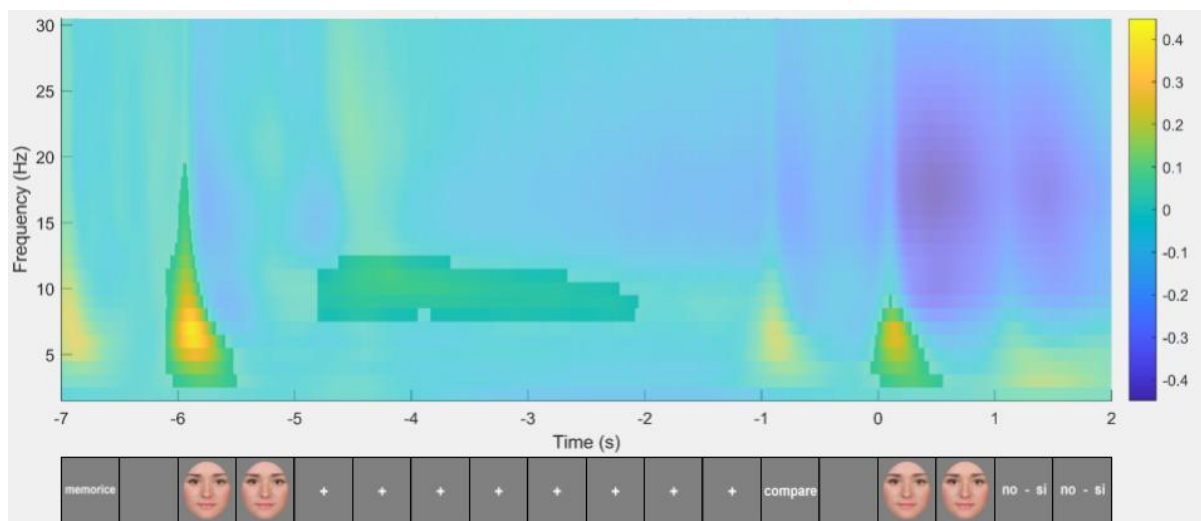


Figura 10.5.1. Máscaras ERS para análisis en sensores en Estudio 6

Definición de las máscaras tiempo-frecuencia para los análisis de ERS. Las máscaras aíslan los incrementos de potencia durante tres fases de la tarea, utilizando umbrales específicos: ERS post-estímulo ($>5\%$ sobre la línea base) y ERS durante el mantenimiento ($>0.5\%$ sobre la línea base). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia relativo a la línea base. Visualización: Pasos incluidos en la máscara en color sólido; el resto con transparencia. Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

10.6. Resultados

10.6.1. ERS post-estímulo codificación

En esta sección presento los resultados de los análisis exploratorios sobre la ERS post-estímulo durante la fase de codificación, ampliando significativamente el alcance del estudio anterior. Para facilitar la comparación y mantener la continuidad, he incluido en la Tabla 10.6.1 los resultados de las regiones previamente analizadas en el Estudio 5 (espacio de sensores, cisura calcarina y giros fusiformes). Como estos datos ya fueron discutidos en detalle, no los comento nuevamente aquí.

Con el objetivo de examinar si las diferencias encontradas en sensores se extendían a otras regiones cerebrales, analicé específicamente las regiones occipitales, temporales y frontales, que habían mostrado una activación ERS importante durante la caracterización de la tarea.

Las regiones occipitales no presentaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.1704$), lo que resulta coherente con los hallazgos previos en la cisura calcarina ($p=0.2188$). En cambio, en las regiones temporales se identificó un clúster significativo ($p=0.0420$), con mayor ERS en el grupo de alto riesgo. De forma interesante, este clúster no coincidía con el momento de máxima activación post-estímulo, sino que apareció en la banda alfa justo antes del pico principal de actividad.

Los resultados más destacables se encontraron en las regiones frontales. Como se había observado en la caracterización de la tarea, estas regiones presentan un patrón theta distintivo, más sostenido en el tiempo y de frecuencia más baja que en otras regiones. Precisamente en este rango apareció un clúster significativo ($p=0.0237$) en el que los participantes de alto riesgo mostraban una ERS mayor.

ERS Fase de Codificación					
CBPT		Comparación Media Clúster tras CBPT			
	<i>p</i>	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH-APOE4</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto
Espacio de sensores	*0.0186	0.067±0.081	0.205±0.087	*4.87×10⁻⁷	-1.64 (-2.30, -0.99)
Cisura Calcarina	0.2188	0.077±0.133	0.178±0.128	0.0091	-0.77 (-1.36, -0.18)
Fusiforme Izquierdo	0.1038	0.082±0.128	0.181±0.129	0.0086	-0.77 (-1.36, -0.18)
Fusiforme Derecho	0.1144	0.081±0.138	0.183±0.108	0.0055	-0.82 (-1.41, -0.23)
Regiones Occipitales	0.1704	0.093±0.136	0.193±0.102	0.0049	-0.83 (-1.43, -0.24)
Regiones Temporales	*0.0420	0.054±0.084	0.126±0.071	*0.0019	-0.93 (-1.53, -0.33)
Regiones Frontales	*0.0237	0.017±0.051	0.070±0.086	*0.0104	-0.75 (-1.34, -0.17)

Tabla 10.6.1. Comparaciones ERS post-estímulo - Codificación.

Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar de la ERS promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t de Student, ambas de una cola. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores negativos indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. * $p < 0.05$. Nota: $p < 0.05$ en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa.

La Figura 10.6.1 muestra los clústers significativos de diferencias entre grupos para las regiones temporales y frontales, donde se aprecian gráficamente los patrones de mayor sincronización en el grupo de alto riesgo.

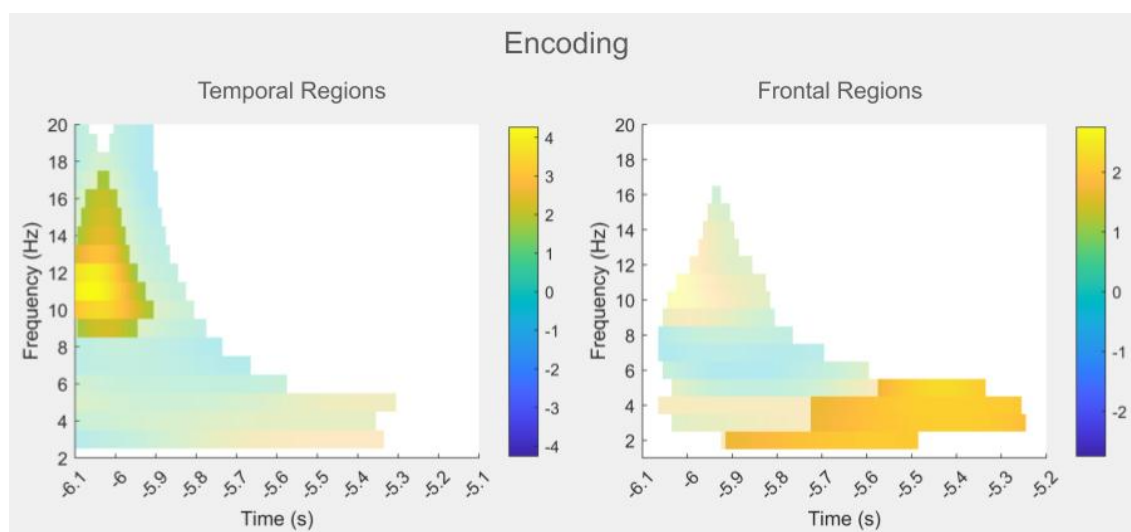


Figura 10.6.1. Comparaciones ERS en distintas regiones - Codificación

Comparación de la ERS entre el grupo de alto riesgo y el de bajo riesgo en regiones temporales (izq.) y frontales (dcha.). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores positivos (amarillo) indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

10.6.2. ERS post-estímulo recuperación

Para mantener la continuidad con los análisis previos, he incluido en la Tabla 10.6.2 los resultados de las regiones analizadas en el Estudio 5 (espacio de sensores, cisura calcarina y giros fusiformes), sin profundizar nuevamente en su interpretación.

Para examinar si las diferencias encontradas se extendían a otras regiones cerebrales, analicé las regiones occipitales, temporales y frontales, que mostraban activación ERS importante durante la caracterización de la tarea. Las regiones occipitales no alcanzaron significación estadística ($p=0.1090$), siendo las únicas entre

todos los grupos de regiones que no mostraron diferencias significativas. En cambio, las regiones temporales presentaron un clúster con significación muy elevada ($p=0.0064$). Las regiones frontales también mostraron un clúster muy significativo ($p=0.0025$), localizado en el mismo rango de frecuencia que su patrón característico de ERS, como se había observado durante la codificación.

Además, analicé regiones en las que el patrón ERS durante la recuperación no era el dominante durante la recuperación en la caracterización de la tarea. Las regiones parietales mostraron un clúster significativo ($p=0.0023$), al igual que las regiones centrales ($p=0.0117$). También examiné estructuras específicas potencialmente relevantes para la memoria y el Alzheimer: el hipocampo, el parahipocampo y la amígdala, todas ellas con clústeres significativos ($p=0.0133$, $p=0.0121$ y $p=0.0288$, respectivamente).

ERS Fase de Recuperación					
CBPT		Comparación Media Clúster tras CBPT			
	<i>p</i>	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH+APOE4</i>	<i>p</i>	<i>Tamaño del efecto</i>
Espacio de sensores	*0.0008	0.034±0.146	0.232±0.147	*1.74×10⁻⁵	-1.35 (-1.98, -0.72)
Cisura Calcarina	*0.0244	0.085±0.200	0.221±0.170	*0.0127	-0.73 (-1.32, -0.15)
Fusiforme Izquierdo	*0.0206	0.073±0.170	0.199±0.180	*0.0140	-0.72 (-1.31, -0.13)
Fusiforme Derecho	*0.0063	0.088±0.214	0.225±0.139	*0.0098	-0.76 (-1.35, -0.17)
Regiones Occipitales	0.1090	0.071±0.158	0.173±0.166	0.0311	-0.63 (-1.21, -0.05)
Regiones Temporales	*0.0064	0.068±0.151	0.177±0.115	*0.0058	-0.82 (-1.41, -0.23)
Regiones Frontales	*0.0025	0.020±0.086	0.097±0.104	*0.0052	-0.80 (-1.38, -0.23)
Regiones Parietales	*0.0023	0.049±0.157	0.161±0.143	*0.0093	-0.74 (-1.32, -0.17)
Regiones Centrales	*0.0117	0.038±0.084	0.106±0.110	*0.0171	-0.68 (-1.25, -0.11)
Hipocampo	*0.0133	0.061±0.148	0.160±0.122	*0.0124	-0.74 (-1.32, -0.15)
Parahipocampo	*0.0121	0.052±0.142	0.156±0.127	*0.0086	-0.77 (-1.36, -0.19)
Amígdala	*0.0288	0.063±0.139	0.162±0.159	*0.0235	-0.66 (-1.25, -0.08)

Tabla 10.6.2. Comparaciones ERS post-estímulo - Recuperación.

Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar de la ERS promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t de Student, ambas de una cola. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores negativos indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. * $p < 0.05$. Nota: $p < 0.05$ en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa.

Durante la fase de recuperación se observa, por tanto, que prácticamente todas las regiones analizadas presentan una ERS post-estímulo significativamente mayor en el grupo de riesgo, con la excepción de las regiones occipitales. Los clústers significativos de diferencias entre grupos pueden visualizarse en la Figura 10.6.2.

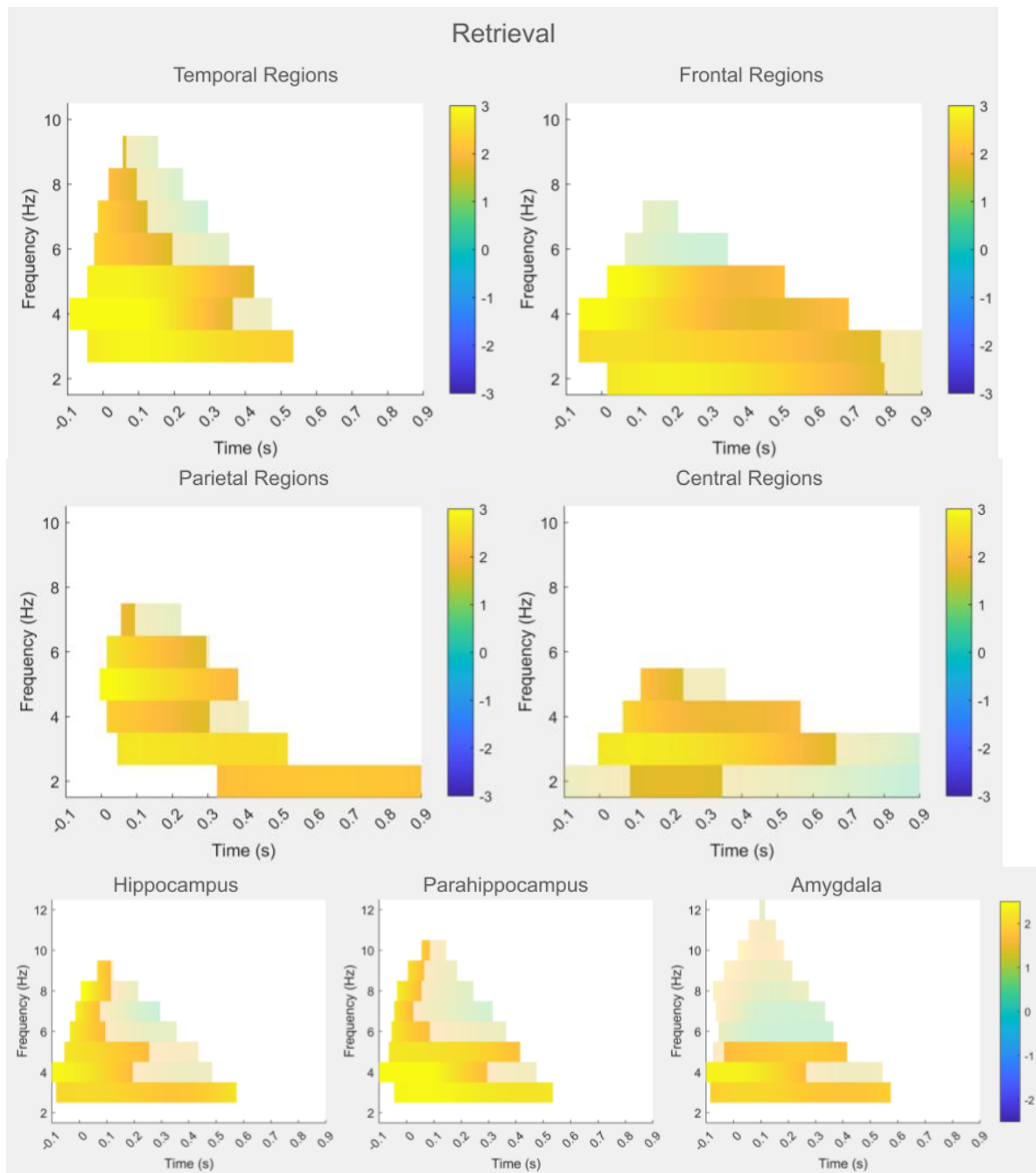


Figura 10.6.2. Comparaciones ERS en distintas regiones - Recuperación

Comparación de la ERS entre el grupo de alto riesgo y el de bajo riesgo en 7 ROIs. Paneles (de izq. a dcha. y de arriba a abajo): Regiones temporales, frontales, parietales y centrales, hipocampo, parahipocampo y amígdala. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores positivos (amarillo) indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

10.6.3. ERS alfa sostenida mantenimiento

Una parte de la tarea especialmente interesante, no explorada en los estudios anteriores, es la fase de mantenimiento. En la caracterización de la tarea, esta fase presentaba un patrón muy claro con una ERS sostenida en alfa, con mayor intensidad en regiones occipitales, y temporales, y aún más acentuada en hipocampo, parahipocampo y amígdala. También se observó actividad en regiones frontales, aunque con un perfil más específico, que aparecía principalmente entre la codificación y el inicio del mantenimiento.

El análisis en el espacio de sensores mostró un clúster significativo ($p=0.0287$), con mayor ERS en el grupo de alto riesgo. Este clúster se manifiesta con especial intensidad en sensores laterales y posteriores derechos, sugiriendo una posible lateralización de la actividad, como se puede apreciar en la Figura 10.6.3.

En el análisis por regiones se observaron varios patrones relevantes. Las regiones occipitales en conjunto mostraron una mayor ERS en el grupo de alto riesgo ($p=0.0225$), resultado que también se replicó específicamente en la cisura calcarina ($p=0.0223$). En las regiones temporales realicé análisis separados por hemisferios, además de la comparación general. La comparación conjunta mostró diferencias significativas entre grupos ($p=0.0487$). Sin embargo, al separar por hemisferios, las diferencias no fueron significativas en el izquierdo ($p=0.2860$), mientras que sí lo fueron claramente en el derecho ($p=0.0004$). Este patrón de lateralización se repitió en los giros fusiformes, con significación en el derecho ($p=0.0009$), pero no en el izquierdo ($p=0.4073$). En las estructuras temporales mediales, todas relevantes para los procesos de memoria, también se identificaron diferencias significativas: el hipocampo ($p=0.0088$), el parahipocampo ($p=0.0275$) y la amígdala ($p=0.0060$) mostraron una mayor ERS en el grupo de riesgo. Las regiones frontales, aunque con una tendencia similar (mayor activación en el grupo de riesgo), no alcanzaron significación estadística ($p=0.0988$). Los resultados completos de estos análisis se presentan en la Tabla 10.6.3, y los clústers significativos pueden visualizarse en la Figura 10.6.4.

ERS Fase de Mantenimiento					
CBPT		Comparación Media Clúster tras CBPT			
	<i>p</i>	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH+APOE4</i>	<i>p</i>	<i>Tamaño del efecto</i>
Espacio de sensores	*0.0287	-0.037±0.187	0.164±0.164	*0.0002	-1.14 (-1.76, -0.53)
Regiones Occipitales	*0.0225	0.049±0.233	0.204±0.225	*0.0210	-0.68 (-1.26, -0.09)
Cisura Calcarina	*0.0223	0.082±0.282	0.264±0.283	*0.0270	-0.65 (-1.23, -0.06)
Regiones Temporales	*0.0487	0.044±0.171	0.154±0.166	*0.0259	-0.65 (-1.23, -0.07)
Regiones Temporales Izq.	0.2860	0.085±0.281	0.250±0.329	0.0628	-0.54 (-1.12, 0.04)
Regiones Temporales Dcha.	*0.0004	0.002±0.152	0.170±0.161	*0.0004	-1.07 (-1.68, -0.46)
Fusiforme Izquierdo	0.4073	0.026±0.221	0.130±0.252	0.1291	-0.44 (-1.01, 0.14)
Fusiforme Derecho	*0.0009	0.003±0.150	0.176±0.162	*0.0003	-1.11 (-1.72, -0.50)
Hipocampo	*0.0088	0.051±0.158	0.201±0.224	*0.0086	-0.77 (-1.36, -0.18)
Parahipocampo	*0.0275	0.047±0.156	0.169±0.184	*0.0146	-0.72 (-1.30, -0.13)
Amígdala	*0.0060	0.103±0.169	0.250±0.204	*0.0078	-0.79 (-1.38, -0.20)
Regiones Frontales	0.0988	0.028±0.136	0.101±0.110	0.0445	-0.58 (-1.16, -0.00)

Tabla 10.6.3. Comparaciones ERS sostenido - Mantenimiento.

Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar de la ERS promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t de Student, ambas de una cola. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores negativos indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. * $p < 0.05$. Nota: $p < 0.05$ en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa.

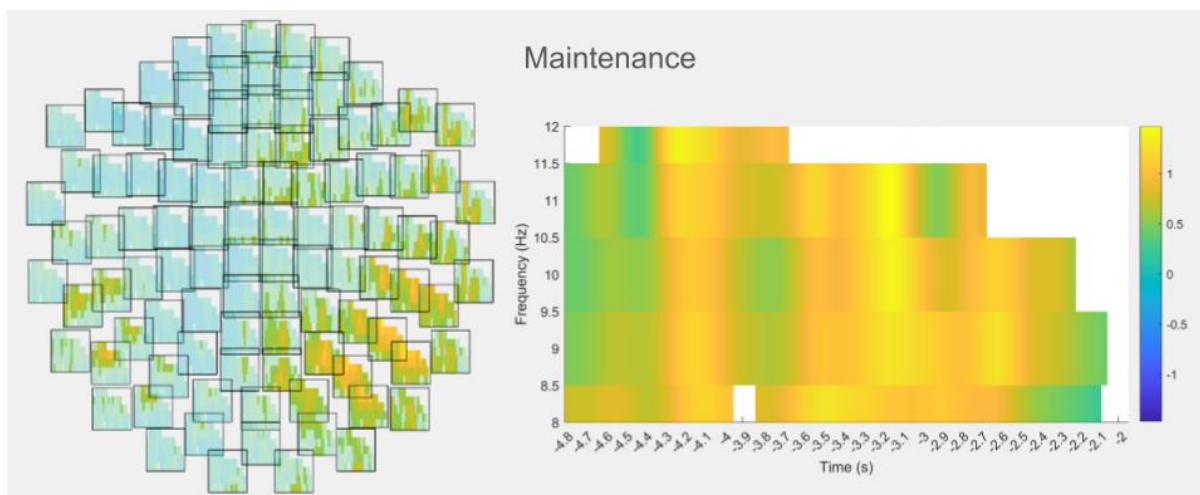


Figura 10.6.3. Comparaciones ERS en sensores - Mantenimiento

Comparación de la ERS entre el grupo de alto riesgo y el de bajo riesgo. Panel izquierdo: Diferencias para cada magnetómetro individual. Panel derecho: Diferencias promediadas entre todos los sensores. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores positivos (amarillo) indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

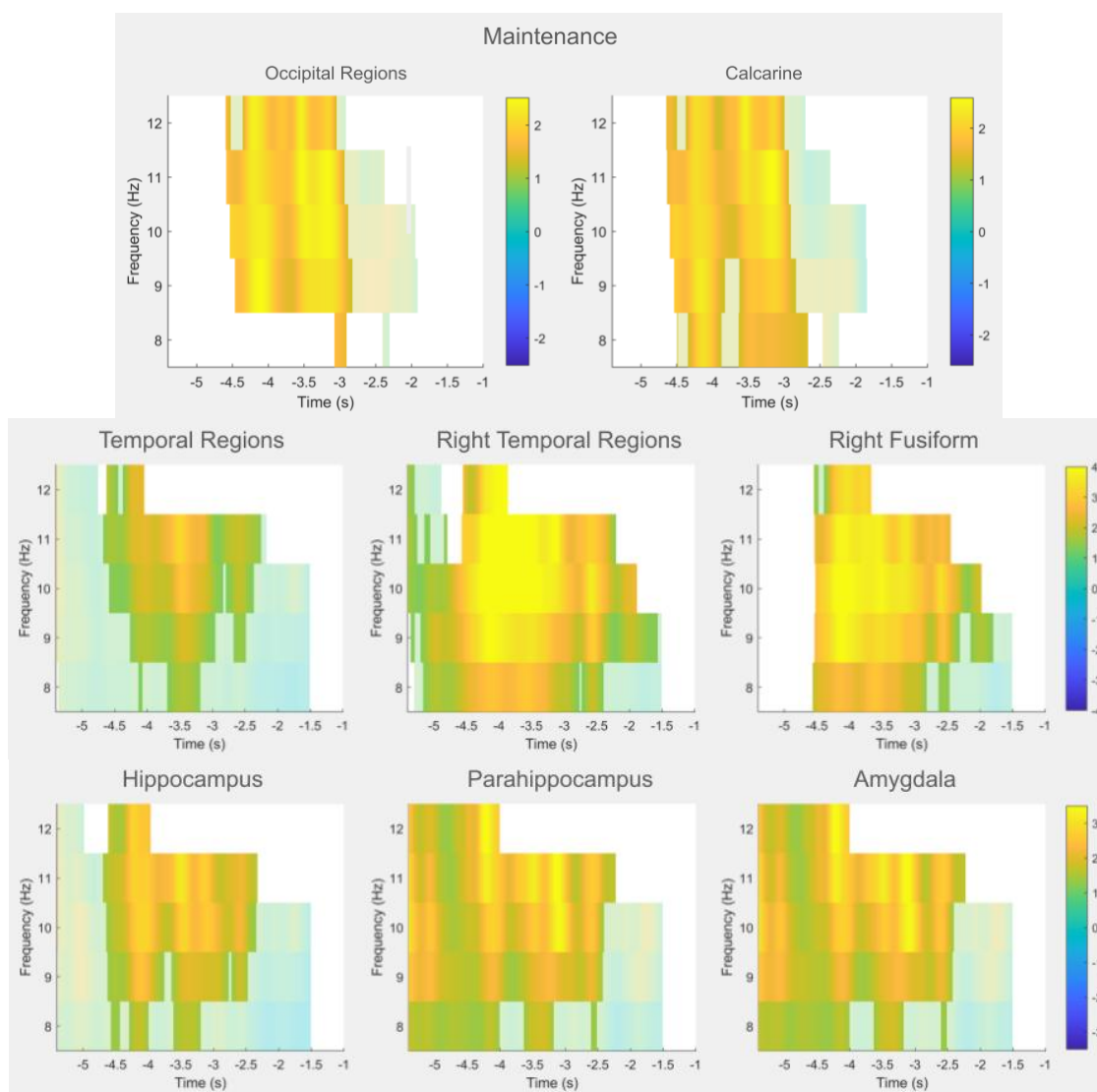


Figura 10.6.4. Comparaciones ERS en distintas regiones - Mantenimiento

Comparación de la ERS entre el grupo de alto riesgo y el de bajo riesgo en 8 ROIs. Paneles (de izq. a dcha. y de arriba a abajo): Regiones occipitales, cisura calcarina, regiones temporales, regiones temporales derechas, fusiforme derecho, hipocampo, parahipocampo y amígdala. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores positivos (amarillo) indican mayor ERS en el grupo de alto riesgo. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido.

10.7. Discusión del Estudio 6

Los resultados revelan una ERS post-estímulo aumentada en el grupo de riesgo, tanto en la fase de codificación como de recuperación, aunque con mayor intensidad y consistencia durante esta última. De forma paralela, el grupo de riesgo también presenta una mayor ERS alfa sostenida durante el mantenimiento en la mayoría de regiones analizadas. Estos hallazgos apoyan nuestra hipótesis de partida sobre una hiperactivación neuronal en individuos con alto riesgo de desarrollar Alzheimer.

10.7.1. Patrones ERS post-estímulo durante codificación

Durante la codificación, las diferencias significativas aparecieron en regiones temporales y frontales, pero no en regiones occipitales. Este patrón sugiere que las alteraciones no están principalmente relacionadas con el procesamiento visual primario, sino con procesos cognitivos de más alto nivel.

En las regiones temporales, el aumento de ERS post-estímulo muestra una distribución espectral muy concreta. Aunque la máscara de análisis incluye frecuencias entre 3 y 20 Hz, las diferencias entre grupos se concentran en un rango estrecho de 9 a 17 Hz, con máxima intensidad entre 10-12 Hz. Este clúster se sitúa justo antes y durante los primeros milisegundos tras la aparición del estímulo. Aunque las limitaciones en la resolución temporal del análisis tiempo-frecuencia impiden determinar con precisión su localización temporal exacta, su patrón sugiere la posible implicación de mecanismos vinculados con la alfa pre-estímulo.

La literatura ofrece resultados variados sobre este fenómeno. Algunos estudios describen ERS alfa pre-estímulo en regiones frontales y temporo-frontales ([Ostrowski & Rose, 2024](#)), mientras que otros encuentran ERD alfa pre-estímulo, sobre todo en áreas parietales u occipitales ([Barne et al., 2020](#); [Y. Chen et al., 2020](#)). Resulta especialmente relevante el hallazgo de [Chen et al. \(2020\)](#), que asocian una mayor potencia alfa pre-estímulo con un peor rendimiento cognitivo en pacientes con MCI, lo que sugiere que estos mecanismos podrían estar alterados desde etapas tempranas del continuo del Alzheimer.

La mayor ERS post-estímulo en regiones frontales también presenta características distintivas. Como ya se mostró en la caracterización de la tarea (Estudio 2), esta activación, aunque de menor magnitud que en otras áreas, se centra en la banda theta y se extiende en el tiempo hasta los 800-900 ms posteriores al estímulo. Este patrón es compatible con la FM-Theta descrita en la literatura ([Hsieh & Ranganath, 2014](#)), un patrón asociado con procesos de control cognitivo de más alto nivel. Estudios previos recogidos en la revisión (Capítulo 4) han documentado alteraciones de este patrón en el continuo del Alzheimer: por ejemplo, efectos de interferencia alterados en ADD ([Meehan et al., 2023](#)) y efectos de inhibición alterados o inexistentes en MCI ([Lydon et al., 2022](#); [Nguyen et al., 2017](#)).

10.7.2. Patrones ERS post-estímulo durante recuperación

Durante la fase de recuperación, se observó un aumento de ERS post-estímulo en prácticamente todas las regiones analizadas, excepto en la región occipital general. Este patrón de hiperactivación generalizada contrasta con varios estudios previos que han reportado una reducción de la ERS theta en tareas de detección o actualización continua, tanto en pacientes con ADD ([M. S. Goodman et al., 2019](#); [Missonnier et al., 2007](#)) como en MCI ([Deiber et al., 2015](#); [Dimpfel, 2014](#); [M. S. Goodman et al., 2019](#); [Mazaheri et al., 2018](#); [Missonnier et al., 2007](#)). Además, se había observado que los MCI que evolucionan hacia demencia muestran una reducción aún más pronunciada que aquellos que permanecen estables ([Mazaheri et al., 2018](#); [Missonnier et al., 2007](#)).

Esta aparente contradicción con nuestros resultados se matiza al considerar estudios que analizan fases más tempranas del continuo del Alzheimer. Devos et al., ([2022](#)) encontraron un aumento de potencia theta y alfa post-estímulo en individuos cognitivamente sanos pero con PET-amiloide positivo, un perfil que encaja bien con nuestros hallazgos. Esta coincidencia sugiere que la hiperactivación podría ser un rasgo característico de fases preclínicas o de alto riesgo, antes de que la disfunción sináptica derive en una reducción general de la actividad.

Los estudios centrados específicamente en tareas de memoria visual durante la recuperación, más comparables con la tarea empleada en este trabajo, muestran resultados particularmente heterogéneos. Mientras Y. Han et al. ([2017](#)) observaron un aumento de potencia theta en pacientes con ADD, Prieto del Val et al. ([2018](#)) encontraron una reducción de la ERS theta en MCI. Este último estudio es especialmente relevante porque demuestra que el genotipo *APOE4* modula esta relación: en no portadores, una mayor ERS theta se asocia con mejor memoria, mientras que en portadores del alelo *APOE4* la relación es inversa, y una mayor ERS theta se asocia con un peor rendimiento mnésico.

Complementando estos hallazgos, diversos estudios con MEG han analizado la amplitud de la actividad evocada post-estímulo, que constituye un componente importante de la ERS observada. Estos estudios describen un patrón de progresión interesante: mientras que en ADD la amplitud evocada se encuentra reducida durante la recuperación, en MCI está aumentada en comparación con controles sanos ([Maestú, Baykova, et al., 2011](#); [Maestú et al., 2008](#)). Este patrón de hiperactivación también aparece en pacientes con MCI progresivo frente a MCI estable ([Maestú, Yubero, et al., 2011](#)), e incluso en personas con declive cognitivo subjetivo ([Maestú, Baykova, et al., 2011](#)), lo que sugiere que podría representar un marcador muy temprano de disfunción neural en el continuo del Alzheimer.

10.7.3. Patrones ERS alfa sostenido durante mantenimiento

Durante la fase de mantenimiento, el grupo de riesgo mostró mayor ERS alfa sostenida tanto en sensores como en múltiples regiones cerebrales: occipitales, temporales, giros fusiformes, hipocampo, parahipocampo y amígdala. Estas diferencias presentaron una clara lateralización hacia el hemisferio derecho, un patrón que, aunque no fue analizado de manera específica, también podría estar presente en la fase de recuperación, dado el marcado contraste observado entre el giro fusiforme derecho e izquierdo. Una posible explicación para esta lateralización es el tipo de estímulo empleado en la tarea, ya que el procesamiento de caras está asociado con una

asimetría hemisférica bien documentada, especialmente en las regiones fusiformes (Haeger et al., 2021; Lesinger et al., 2023).

En la literatura previa sobre Alzheimer, muchos estudios no evalúan específicamente ERS o ERD en alfa, sino que reportan diferencias de potencia entre grupos de forma más general. Durante el mantenimiento, algunos estudios encuentran menor potencia alfa en MCI (Fodor et al., 2018; Serrano et al., 2020), mientras que otros reportan mayor potencia en theta (J. Park et al., 2025). Por otro lado, investigaciones que examinan la ERD alfa durante el mantenimiento encuentran una disminución progresiva de esta a lo largo del continuo: los controles muestran más ERD que los MCI, y estos más que los pacientes con ADD. Dado que una menor ERD implica una mayor potencia relativa, estos hallazgos sugieren que la potencia alfa sostenida durante el mantenimiento podría aumentar con la progresión de la enfermedad (van der Hiele, Vein, Reijntjes, et al., 2007).

10.7.4. Interpretación general

Los resultados presentados apoyan consistentemente la interpretación de hiperactivación neuronal en individuos con alto riesgo de desarrollar Alzheimer, manifestada en este caso como mayores ERS durante la tarea. A la luz de ciertos hallazgos aparentemente contradictorios en la literatura, estos resultados pueden interpretarse desde varias perspectivas complementarias:

Hiperactivación específica de tarea: Las discrepancias con otros estudios podrían deberse a las particularidades de la tarea DMS empleada. Las diferencias observadas entre las fases de codificación y recuperación sugieren que el tipo concreto de demanda cognitiva modula de forma significativa los patrones de activación, lo que podría explicar algunas de las inconsistencias con tareas distintas.

Hipótesis de la progresión bifásica: Los hallazgos podrían reflejar una trayectoria característica a lo largo del continuo del Alzheimer, en la que una fase inicial de hiperactivación da paso, con el tiempo, a una etapa de hipoactivación. Los participantes asintomáticos de alto riesgo representarían ese estadio temprano, consistente con los patrones de actividad evocada descritos en estudios MEG previos. Las diferencias con estudios que informan una reducción de ERS theta en MCI podrían deberse a la alta heterogeneidad temporal dentro de ese grupo diagnóstico.

Efecto específico del alelo APOE4: Como mostró la investigación de Prieto del Val et al., (2018), el estatus APOE4 puede alterar e incluso invertir la relación entre ERS theta y el rendimiento cognitivo dentro de un mismo estadio clínico. Es posible que los portadores de APOE4 ya presenten una mayor ERS theta desde fases preclínicas, antes de que surjan síntomas. Esta hipótesis se ve respaldada por estudios de fMRI que han descrito hiperactivación en portadores de APOE4 incluso en la juventud, durante tareas de procesamiento visual (Filippini et al., 2009; Rusted et al., 2013; Shine et al., 2015).

Distinguir entre estas hipótesis, que no son necesariamente excluyentes, requerirá estudios longitudinales que sigan la evolución temporal de los patrones ERS en individuos que progresan a lo largo del continuo del Alzheimer. Idealmente, estos análisis deberán integrarse con biomarcadores moleculares como beta-amiloide y tau para lograr una caracterización más completa y precisa del proceso patológico.

10.7.5. Utilidad de los hallazgos como biomarcadores

Más allá de su interpretación mecanística, los hallazgos presentados tienen un potencial considerable como biomarcadores. La presencia de patrones de activación neural diferencial en individuos sin sintomatología clínica ni diferencias de rendimiento sugiere que estas alteraciones electrofisiológicas podrían actuar como indicadores tempranos de cambios cerebrales asociados al riesgo de desarrollar Alzheimer.

Este estudio amplía de forma sustancial el repertorio de posibles biomarcadores identificado en trabajos previos. Se han caracterizado múltiples patrones que podrían analizarse de manera individual o combinada: desde las ERS post-estímulo diferenciales entre regiones cerebrales durante codificación y recuperación, hasta los patrones de ERS alfa sostenida durante el mantenimiento, con diferencias regionales y lateralización hemisférica.

El valor añadido de estos hallazgos no reside únicamente en haber identificado diferencias estadísticamente significativas, sino también en la complementariedad funcional de los distintos patrones. Aunque todos apuntan en la misma dirección (hiperactivación en el grupo de riesgo), lo hacen en distintas fases de la tarea y en diferentes regiones cerebrales. Esto sugiere la implicación de mecanismos funcionales y estructurales parcialmente diferenciados, como se describió en la caracterización funcional de la tarea en el Estudio 2. Esta diversidad puede resultar especialmente útil para definir con mayor precisión los perfiles neurobiológicos asociados al riesgo, reconociendo que distintos individuos pueden presentar alteraciones más marcadas en unos biomarcadores que en otros, como apuntaban también los patrones individuales descritos en el Estudio 3.

El conjunto de alteraciones electrofisiológicas identificado podría integrarse en modelos predictivos multimodales que combinen diversos marcadores biológicos para mejorar la detección precoz y la estratificación del riesgo en fases asintomáticas. Estos patrones podrían complementar los biomarcadores ya consolidados en la práctica clínica, como beta-amiloide y tau, incorporando información procedente de neuroimagen estructural y de medidas electrofisiológicas obtenidas tanto durante la tarea como en estado de reposo. Esta integración podría ayudar a reducir la brecha temporal entre los primeros cambios cerebrales y la aparición de síntomas clínicos, abriendo así una ventana de oportunidad más amplia para intervenciones preventivas cuando todavía pueden ser más eficaces.

10.8. Limitaciones y direcciones futuras

Este estudio exploratorio, aunque amplía significativamente los hallazgos del capítulo anterior, comparte varias de sus limitaciones metodológicas fundamentales: el tamaño muestral de 50 participantes cuidadosamente emparejados, el diseño transversal que impide evaluar evolución temporal, y la imposibilidad de separar los efectos individuales del genotipo *APOE* y la historia familiar debido al diseño de grupos combinados.

Los resultados obtenidos sugieren varias direcciones futuras particularmente prometedoras. Habiendo caracterizado exhaustivamente los patrones de ERS durante la tarea, el siguiente paso lógico es examinar los patrones de desincronización (ERD) post-estímulo. Estas ERD constituyen, junto con los ERS analizados aquí, los fenómenos más prominentes tanto en la literatura como en la caracterización realizada

en el Estudio 2, y su análisis completaría el panorama de principales alteraciones oscilatorias en el grupo de riesgo.

Otra línea de investigación prioritaria es el estudio de la conectividad funcional durante la tarea cognitiva. La revisión del Capítulo 4 reveló que, en estado de reposo, existe un patrón característico de hiperconectividad temprana similar, que disminuye progresivamente a lo largo del continuo del Alzheimer. Resulta fundamental determinar si este mismo patrón de hiperconectividad se manifiesta durante el procesamiento cognitivo activo, específicamente en las ventanas tiempo-frecuencia donde observamos los aumentos de ERS.

Finalmente, como se ha enfatizado a lo largo de esta tesis, el seguimiento longitudinal es esencial para validar estos hallazgos. Solo mediante el análisis de cómo evolucionan estos marcadores en el tiempo podremos confirmar si la hipótesis de progresión bifásica es correcta y, crucialmente, evaluar su verdadero potencial como biomarcadores predictivos del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

10.9. Conclusiones del Estudio 6

Este estudio exploratorio amplía sustancialmente los hallazgos previos al sugerir que la hiperactivación en individuos con alto riesgo de Alzheimer no se limita a áreas de procesamiento visual, sino que podría constituir un fenómeno distribuido con características específicas para cada fase cognitiva.

Durante la codificación, las diferencias emergen principalmente en regiones frontales y temporales, sugiriendo alteraciones en control cognitivo y procesamiento mnésico temprano. En la recuperación, la hiperactivación se generaliza a casi todas las regiones corticales analizadas, con la notable excepción de áreas occipitales. Durante el mantenimiento, se observa un patrón distintivo de ERS alfa sostenida con marcada lateralización derecha, particularmente en estructuras temporales mediales críticas para la memoria.

Estos hallazgos, obtenidos en individuos cognitivamente intactos, refuerzan la hipótesis de hiperactivación neuronal como marcador temprano del riesgo de Alzheimer. La identificación de múltiples patrones electrofisiológicos alterados, cada uno reflejando diferentes aspectos del procesamiento cognitivo, expande significativamente el repertorio de potenciales biomarcadores para la detección precoz. La validación longitudinal de estos patrones y su integración con biomarcadores moleculares establecidos será esencial para desarrollar modelos predictivos que permitan identificar individuos en riesgo cuando las intervenciones preventivas pueden ser más efectivas.

Capítulo 11. Resultados preliminares de análisis adicionales

11.1. Motivación de los análisis adicionales

Los estudios previos de esta tesis han demostrado de forma consistente la existencia de un patrón de hiperactivación en individuos con alto riesgo de desarrollar Alzheimer, reflejado en un aumento de las ERS. Aunque se trata un hallazgo de gran interés en el contexto de la investigación en Alzheimer, tanto la caracterización de la tarea (Estudio 2) como el análisis de su fiabilidad (Estudio 3) ponen de manifiesto que la actividad MEG durante la tarea DMS es un fenómeno complejo, con múltiples patrones y métricas relevantes a considerar.

Hasta ahora, el foco se ha centrado en los patrones de potencia en tiempo-frecuencia asociados a la ERS. Sin embargo, surgen otras preguntas de investigación: (1) ¿qué ocurre con las ERD alfa/beta post-estímulo, el otro de los patrones más prominentes observados durante la caracterización?; (2) ¿qué sucede con las medidas de conectividad funcional, como la coherencia, que también exploramos en los Estudios 2 y 3?; y, (3) quizá lo más importante: ¿cómo evolucionan estos patrones a lo largo del tiempo, y entre grupos de riesgo? En el Estudio 3 empleamos datos longitudinales para evaluar la consistencia de las métricas, pero aún no hemos examinado esa evolución en relación con el riesgo de Alzheimer.

Este capítulo presenta resultados preliminares que intentan dar respuesta a esas preguntas mediante tres líneas de análisis complementarias, que enriquecen los hallazgos principales de esta tesis. Se trata de líneas de análisis en distintas fases de desarrollo, que todavía requieren trabajo adicional y ajustes metodológicos para consolidarse como estudios completos. No obstante, esto no significa que los hallazgos carezcan de solidez, ya que todos los análisis han seguido el mismo enfoque metodológico riguroso que el resto del trabajo.

En las próximas secciones, exploro tres aspectos que abordan directamente las preguntas planteadas: la desincronización post-estímulo (ERD) durante las fases de codificación y recuperación (Sección 11.2); los patrones de incremento de coherencia post-estímulo, que extienden los hallazgos de potencia hacia la conectividad funcional (Sección 11.3); y las comparaciones longitudinales, que nos ofrecen una primera aproximación a la evolución temporal de estos posibles biomarcadores (Sección 11.4). En cada caso, presentaré los hallazgos actuales, las limitaciones metodológicas identificadas, y los pasos que considero necesarios para su futura consolidación.

11.2. Potencia ERD post-estímulo: codificación y recuperación

11.2.1. Introducción

Los patrones de ERD en las bandas alfa y beta post-estímulo constituyen otro componente fundamental de la actividad oscilatoria durante tareas cognitivas, ampliamente documentado, tanto en la caracterización previa de nuestra tarea como en la literatura existente. Mientras que los estudios anteriores de esta tesis se centraron en las ERS, este análisis preliminar se enfoca las diferencias de ERD entre grupos de riesgo.

A lo largo del continuo del Alzheimer, las ERD muestran un comportamiento revelador durante las etapas preclínicas. Arakaki et al. (2022) observaron que individuos cognitivamente sanos, pero positivos en biomarcadores de amiloide y tau, presentaban mayor ERD alfa occipital post-estímulo que los controles negativos. Este incremento inicial, que contrasta con la ERD reducida documentada en fases avanzadas de la enfermedad, apunta a un patrón bifásico, similar al propuesto para las ERS: una desincronización aumentada en fases preclínicas que posteriormente evoluciona hacia una desincronización atenuada.

Siguiendo esta evidencia, mi hipótesis principal propone que el grupo de alto riesgo (FH+APOE4) mostrará mayor ERD alfa post-estímulo que el grupo de bajo riesgo (FH-APOE3), especialmente en regiones occipitales, donde este fenómeno ha sido reportado. De confirmarse, estos resultados se alinearían con la propuesta más general de un patrón bifásico en el continuo del Alzheimer.

11.2.2. Métodos

Aplicué los mismos procedimientos utilizados en estudios anteriores, pero centrándome esta vez en analizar la ERD en alfa y beta post-estímulo, en lugar de la ERS. Durante este proceso me encontré con varios desafíos metodológicos que, si bien no comprometen la validez de los resultados preliminares, me gustaría resolver antes de realizar un reporte definitivo.

En los estudios previos, los patrones de ERS mostraban rangos tiempo-frecuencia bien definidos. Una máscara del 5% capturaba de forma consistente la actividad en el espacio de sensores y en la mayoría de las regiones. Incluso en áreas con menor actividad, reducir el umbral al 2% permitía detectar patrones muy similares a los encontrados con el 5% en regiones más activas. Los ajustes menores apenas alteraban el tamaño del rango sin afectar significativamente los resultados, lo que confirmaba la robustez del enfoque.

Las ERD, en cambio, presentan un comportamiento marcadamente diferente. Las máscaras del 5% resultan excesivamente amplias, abarcando casi toda la ventana temporal analizada, especialmente durante la fase de recuperación (Figura 11.2.1). Intentar restringirlas da lugar a múltiples alternativas igualmente válidas, que delimitan intervalos tiempo-frecuencia muy distintos entre sí. Además, la variabilidad regional en la intensidad de las ERD, aún mayor que en las ERS, multiplica las combinaciones posibles.

Ante la falta de criterios objetivos claros para seleccionar una máscara concreta, decidí mantener el umbral del 5% como forma de preservar la validez metodológica y

evitar decisiones arbitrarias. Esta elección tiene dos consecuencias importantes: por un lado, sacrifica la precisión temporal y espectral que caracterizaba los análisis previos; por otro, incrementa notablemente la carga computacional al trabajar con ventanas tan extensas.

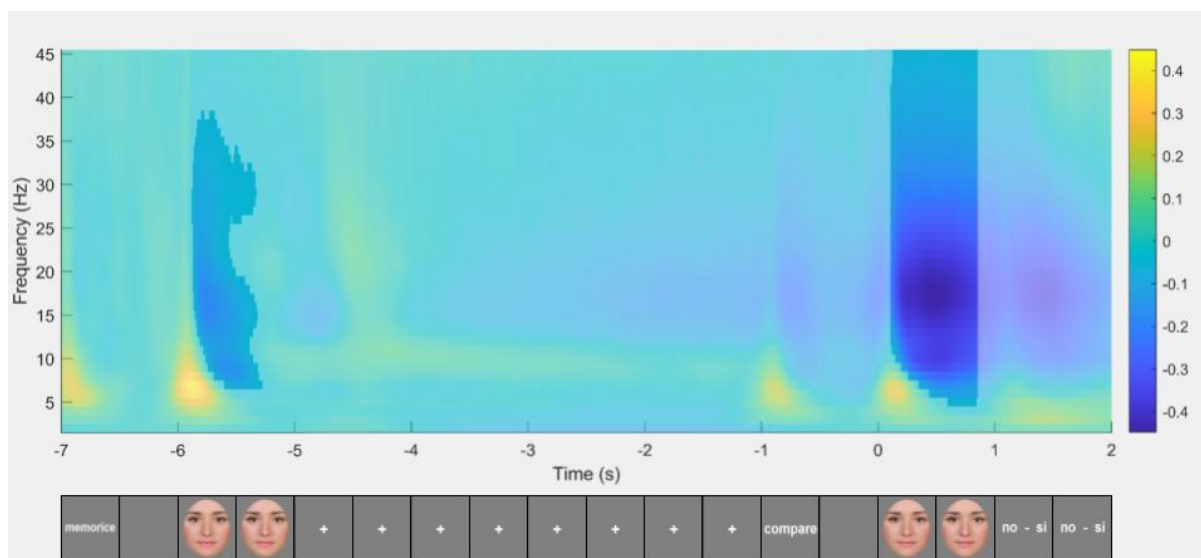


Figura 11.2.1. Máscaras ERD para análisis en sensores

Definición de las máscaras tiempo-frecuencia utilizadas para los análisis de ERD. Las máscaras aíslan los decrementos de potencia ($<-5\%$ sobre la línea base) durante la codificación y la recuperación. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia relativo a la línea base (-6.45 a -6.15 s). Pasos tiempo-frecuencia incluidos en las máscaras en color sólido; el resto se muestra con transparencia. Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

La literatura distingue funcionalmente entre ERD en alfa y ERD en beta, atribuyéndoles correlatos conductuales y neuronales diferentes. En nuestros datos, sin embargo, esta separación resulta poco natural: las ERD se manifiestan como una desactivación continua que se extiende desde alfa hasta gamma, sin fronteras claras entre bandas que permitan una segmentación evidente.

Cuando se fuerza una separación clásica por bandas, el resultado son divisiones artificiales, claramente visibles en la Figura 11.2.2. Desde el punto de vista metodológico, esta separación forzada me resulta insatisfactoria, por lo que decidí no emplearla en los análisis principales. No obstante, ignorar completamente la distinción entre bandas también puede ser problemático, dado que la literatura documenta ampliamente sus diferencias funcionales y podríamos estar mezclando efectos con significados neurofisiológicos distintos.

Para intentar solucionarlo, he explorado enfoques empíricos basados en clusterización, buscando identificar patrones tiempo-frecuencia que se agrupen naturalmente según su activación diferencial por región. Los datos de codificación sugieren una posible diferenciación más clara entre ERD alfa y beta que durante la recuperación, pero estos análisis aún están en fase muy preliminar. Esta línea de trabajo resultaba prometedora, pero no llegué a completarla a tiempo para poder incluirla en esta tesis.

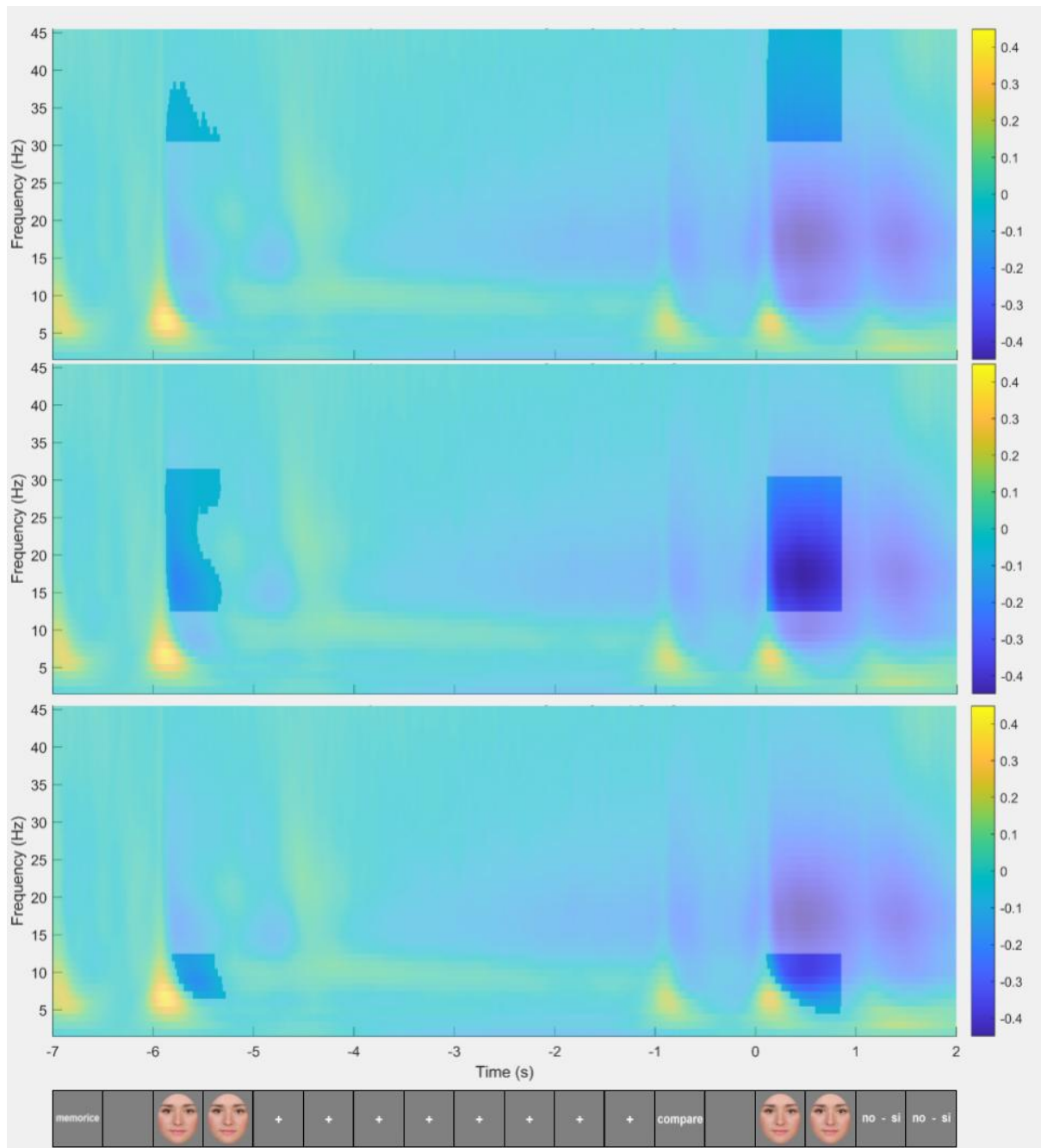


Figura 11.2.2. Máscaras ERD en sensores separadas por bandas clásicas

Ilustración de las máscaras de ERD de la figura anterior, segmentadas en tres bandas de frecuencia clásicas. Paneles: (A) Banda gamma (31-45 Hz), (B) banda beta (13-30 Hz) y (C) banda alfa (5-12 Hz). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de potencia relativo a la línea base. Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

11.2.3. Resultados

Dadas las limitaciones metodológicas descritas anteriormente, realicé análisis exploratorios utilizando ventanas amplias que abarcaran toda la actividad ERD.

En el espacio de sensores, no encontré diferencias significativas entre grupos. Aunque los clústeres identificados mostraron tendencias en la dirección hipotética, los valores p del CBPT quedaron lejos de la significación tanto en codificación ($p = 0.2036$) como en recuperación ($p = 0.1633$) (Tabla 11.2.1).

El análisis en fuentes corticales reveló un único resultado que alcanzó significación estadística antes de la corrección FDR: la cisura calcarina durante la codificación ($p =$

0.0478). Sin embargo, esta diferencia no sobrevive la corrección por comparaciones múltiples. El resto de regiones mostraron tendencias consistentes con mayor ERD en el grupo de alto riesgo, especialmente en zonas occipitales, pero sin alcanzar significación estadística (Tablas 11.2.2 y 11.2.3).

ERD Máscara Amplia Espacio de Sensores					
CBPT		Comparación Media Clúster tras CBPT			
	<i>p</i>	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH+APOE4</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto
Fase de Codificación	0.2036	-0.118±0.067	-0.207±0.057	7.16×10 ⁻⁶	1.42 (0.79, 2.06)
Fase de Recuperación	0.1633	-0.157±0.080	-0.241±0.060	0.0001	1.20 (0.58, 1.82)

Tabla 11.2.1. Comparaciones ERD en sensores

Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar del ERD promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t de Student, ambas de una cola. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores positivos indican mayor ERD en el grupo de alto riesgo. *p < 0.05. Nota: p < 0.05 en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa.

ERD Codificación Máscara Amplia Espacio de Fuentes					
CBPT		Comparación Media Clúster tras CBPT			
	<i>p</i>	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH+APOE4</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto
Regiones Occipitales	0.2080	-0.194±0.111	-0.253±0.079	0.0386	0.60 (0.02, 1.18)
Cisura Calcarina	*0.0478	-0.218±0.096	-0.289±0.070	0.0045	0.84 (0.25, 1.44)
Regiones Temporales	0.4579	-0.044±0.051	-0.071±0.056	0.0845	0.50 (-0.08, 1.08)
Regiones Parietales	0.4310	-0.087±0.178	-0.160±0.098	0.0782	0.51 (-0.07, 1.09)
Regiones Centrales	-				
Regiones Frontales	-				

Tabla 11.2.2. Comparaciones ERD en distintas regiones - Codificación

Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar del ERD promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t de Student, ambas de una cola. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores positivos indican mayor ERD en el grupo de alto riesgo. *p < 0.05. Nota: p < 0.05 en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa. Los valores "-" indican ausencia de clústers significativos.

ERD Recuperación Máscara Amplia Espacio de Fuentes					
CBPT		Comparación Media Clúster tras CBPT			
	<i>p</i>	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH+APOE4</i>	<i>p</i>	Tamaño del efecto
Regiones Occipitales	0.4922	-0.169±0.108	-0.221±0.092	0.0745	0.52 (-0.06, 1.09)
Cisura Calcarina	0.3519	-0.370±0.109	-0.422±0.082	0.0591	0.55 (-0.03, 1.13)
Regiones Temporales	0.4962	-0.079±0.058	-0.110±0.059	0.0668	0.53 (-0.05, 1.11)
Regiones Parietales	0.4520	-0.125±0.052	-0.158±0.059	0.0463	0.58 (-0.00, 1.16)
Regiones Centrales	0.5089	-0.065±0.050	-0.097±0.064	0.0573	0.55 (-0.03, 1.13)
Regiones Frontales	0.3062	-0.080±0.049	-0.119±0.074	0.0298	0.63 (0.05, 1.22)

Tabla 11.2.3. Comparaciones ERD en distintas regiones - Recuperación

Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar del ERD promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t de Student, ambas de una cola. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores positivos indican mayor ERD en el grupo de alto riesgo. *p < 0.05. Nota: p < 0.05 en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa. Los valores "-" indican ausencia de clústers significativos.

11.2.4. Discusión

Los análisis de las ERD post-estímulo mostraron algunas tendencias en la dirección de la hipótesis inicial, incluyendo el efecto inicialmente significativo en cisura calcarina y la dirección general de las diferencias entre grupos. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos alcanzó significación estadística tras corrección por comparaciones múltiples.

Las limitaciones metodológicas identificadas, que llevaron al uso de máscaras tiempo-frecuencia amplias, podrían estar diluyendo efectos específicos, mezclando distintos efectos en el análisis y reduciendo la potencia estadística. Aunque considero necesario resolver estas limitaciones antes de publicar resultados definitivos, personalmente creo que las mejoras futuras aportarán sobre todo mayor precisión, sin cambiar sustancialmente las conclusiones generales, que probablemente seguirán siendo no significativas.

Aun así, considero importante documentar este tipo de resultados, sean o no significativos. La omisión sistemática de hallazgos no significativos introduce un sesgo de publicación en la literatura científica, con serias implicaciones que limitan una comprensión integral de los fenómenos estudiados. Las tendencias observadas, aun sin alcanzar significación, pueden ofrecer indicios valiosos y orientar futuras investigaciones futuras. Por ejemplo, pueden proporcionar estimaciones de tamaños del efecto esperables que faciliten cálculos de potencia estadística más precisos. Además, estos datos son esenciales para la realización de metaanálisis, que requieren el espectro completo de resultados. Incluso la ausencia de tendencias puede ser informativa, al disuadir la continuación de líneas de investigación infructuosas y prevenir la duplicación de esfuerzos en la búsqueda de efectos inexistentes.

En cuanto a las tendencias concretas reportadas en esta sección, considero que serán necesarios estudios adicionales para determinar la naturaleza de estos hallazgos: si existen realmente diferencias, o las tendencias aquí reportadas representan únicamente variabilidad muestral. En todo caso, considero de interés que tendencias se alineen con lo esperado en base a estudios previos.

11.3. Coherencia post-estímulo: codificación, recuperación y mantenimiento

11.3.1. Introducción

La coherencia en tiempo-frecuencia ofrece una ventana complementaria para examinar la conectividad funcional dinámica entre regiones cerebrales durante el procesamiento cognitivo. Mientras que los análisis de potencia revelan la actividad local, la coherencia refleja la sincronización entre áreas, aportando información adicional sobre las redes neuronales subyacentes.

La literatura sobre conectividad funcional en el Alzheimer revela patrones que parecen seguir una trayectoria paralela a la observada en nuestros análisis de potencia. Específicamente, se ha propuesto un modelo bifásico donde la hiperconectividad inicial en etapas preclínicas evoluciona progresivamente hacia la hipoconectividad característica de fases más avanzadas (Pusil, López, et al., 2019). Este patrón se ha documentado consistentemente en estudios de conectividad funcional en reposo, y evidencia emergente sugiere que podrían producirse alteraciones similares durante la realización de tareas cognitivas. Esto refuerza la idea de que potencia y conectividad podrían reflejar aspectos complementarios de un proceso patológico subyacente común.

Siguiendo esta línea de trabajo y basándome en nuestros hallazgos previos de hiperactivación local, mi hipótesis plantea que el grupo de alto riesgo presentará mayor coherencia durante los mismos períodos donde encontramos aumentos de potencia: los incrementos post-estímulo en codificación y recuperación, y el aumento alfa sostenido durante el mantenimiento. Esta hipótesis parte de la idea de que los mecanismos que generan la hiperactivación local también darán lugar a una mayor sincronización entre regiones, reflejando un patrón coordinado de alteraciones en la actividad neural temprana asociada al riesgo de Alzheimer.

11.3.2. Métodos

Apliqué la metodología de coherencia en tiempo-frecuencia descrita en el Estudio 2 (Sección 6.3.3), calculando la coherencia entre todos los pares de sensores para cada frecuencia y punto temporal. Como medida resumen, utilicé la "strength" de coherencia, que representa, para cada sensor, el promedio de su coherencia con todos los demás sensores, proporcionando así una estimación global de la conectividad funcional, ampliamente utilizada en la literatura.

Para mantener la consistencia con los análisis previos de potencia, utilicé las mismas ventanas temporales y máscaras tiempo-frecuencia: máscaras del 5% para los aumentos post-estímulo en codificación y recuperación, y una máscara más restrictiva del 0.5% para el aumento alfa sostenido durante el mantenimiento, siguiendo los criterios establecidos en el Estudio 6 (Figura 11.3.1). Los análisis estadísticos siguieron el mismo procedimiento CBPT descrito para los análisis de potencia, comparando la strength de coherencia entre grupos para cada fase de la tarea.

Estos análisis constituyen una primera aproximación mediante la medida global de strength en el espacio de sensores, sin identificar aún qué conexiones específicas contribuyen a las diferencias observadas. Esta aproximación, análoga a los análisis de

potencia previos, permite una caracterización general de posibles alteraciones en la conectividad funcional entre grupos.

Aunque esta estrategia ya aporta información relevante, antes de preparar estos resultados para su publicación me gustaría abordar algunas limitaciones metodológicas que, si bien no invalidan los hallazgos actuales, podrían enriquecer las conclusiones de forma sustancial.

En primer lugar, como se detalló en el Estudio 2, el análisis en el espacio de fuentes corticales plantea un desafío computacional considerable. Si bien el análisis en sensores constituye una aproximación válida y frecuentemente utilizada en la literatura sobre Alzheimer, la reconstrucción en fuentes permitiría una localización más precisa de los efectos. Actualmente estoy desarrollando un método de procesamiento por segmentos para hacer viable el cálculo en fuentes, aunque no he podido completarlo a tiempo para incluirlo en esta tesis.

En segundo lugar, los potenciales efectos de conducción de volumen o “leakage” requieren una evaluación más exhaustiva. Una vez completada la implementación en fuentes, podré examinar si los patrones de coherencia reflejan conexiones anatómicamente plausibles y validar los resultados con métricas más robustas a estos efectos, como la coherencia imaginaria. No obstante, considero fundamental comenzar con la coherencia clásica por ser la medida más extendida en la literatura revisada (Capítulo 4), por lo que permite una comparación directa con estudios previos.

Por último, una vez disponga de los datos reconstruidos en fuentes corticales, los análisis podrán aprovechar la riqueza dimensional de los datos de coherencia, identificando mediante análisis post-hoc qué conexiones específicas y redes funcionales subyacen a las diferencias grupales observadas en la medida global de strength de regiones específicas que presenten diferencias.

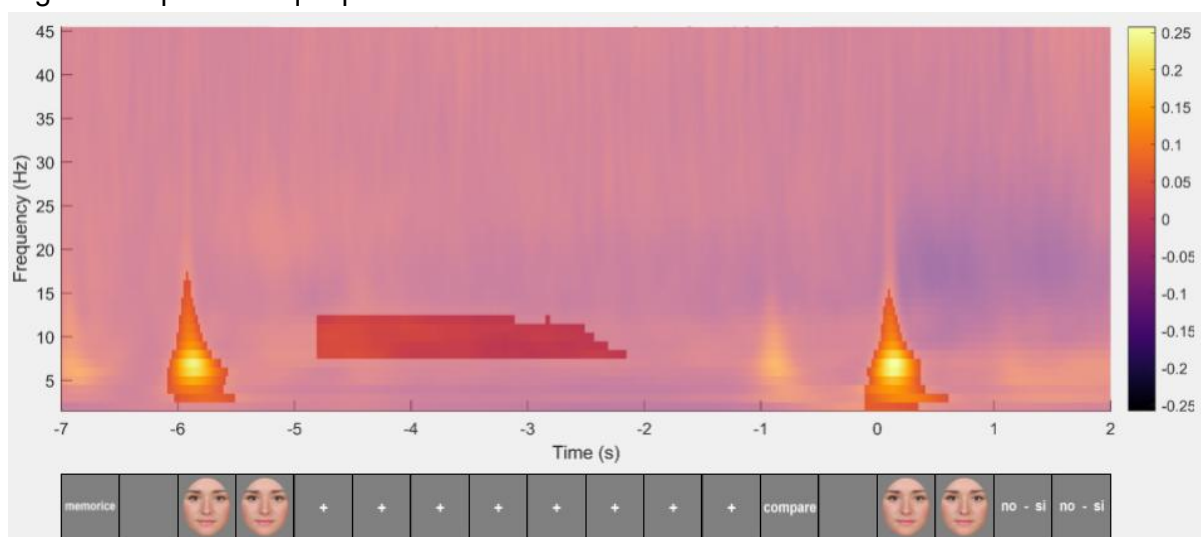


Figura 11.3.1. Máscaras de coherencia para análisis en sensores

Definición de las máscaras tiempo-frecuencia utilizadas para los análisis de coherencia. Las máscaras aíslan los incrementos de coherencia durante tres fases de la tarea, utilizando umbrales específicos: aumento post-estímulo ($>5\%$ sobre la línea base) y aumento durante el mantenimiento ($>0.5\%$ sobre la línea base). Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Cambio de strength relativo a la línea base. Visualización: Pasos incluidos en la máscara en color sólido; el resto con transparencia. Franja inferior: Estímulos mostrados en pantalla.

11.3.3. Resultados

Los análisis de coherencia en el espacio de sensores revelaron diferencias significativas entre grupos (Tabla 11.3.1).

Durante la codificación, aunque el grupo de alto riesgo mostró una tendencia hacia valores de coherencia superiores, el análisis CBPT no alcanzó significación estadística ($p = 0.1074$).

En la fase de recuperación se encontraron diferencias significativas ($p = 0.0163$), con el grupo de alto riesgo presentando una coherencia mayor (Figura 11.3.2).

Durante el mantenimiento, las diferencias también alcanzaron significación estadística ($p = 0.0233$). El grupo de alto riesgo mostró mayor coherencia durante el aumento alfa sostenido (Figura 11.3.3). De forma similar a como se encontraba en la ERS alfa sostenida en potencia, las diferencias también parecen mostrar una cierta lateralización hacia el hemisferio derecho.

Incremento Coherencia Espacio de Sensores						
CBPT			Comparación Media Clúster tras CBPT			
		<i>p</i>	<i>FH-APOE3</i>	<i>FH+APOE4</i>	<i>p</i>	<i>Tamaño del efecto</i>
Fase de Codificación	de	0.1074	0.048±0.072	0.147±0.107	0.0004	-1.07 (-1.68, -0.47)
Fase de Recuperación	de	*0.0163	0.045±0.064	0.163±0.090	*2.64×10 ⁻⁶	-1.51 (-2.15, -0.86)
Fase de Mantenimiento	de	*0.0233	-0.020±0.069	0.064±0.061	*3.91×10 ⁻⁵	-1.28 (-1.91, -0.66)

Tabla 11.3.1. Comparaciones coherencia en sensores.

Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar de la strength promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t de Student, ambas de una cola. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores negativos indican mayor strength en el grupo de alto riesgo. * $p < 0.05$. Nota: $p < 0.05$ en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa.

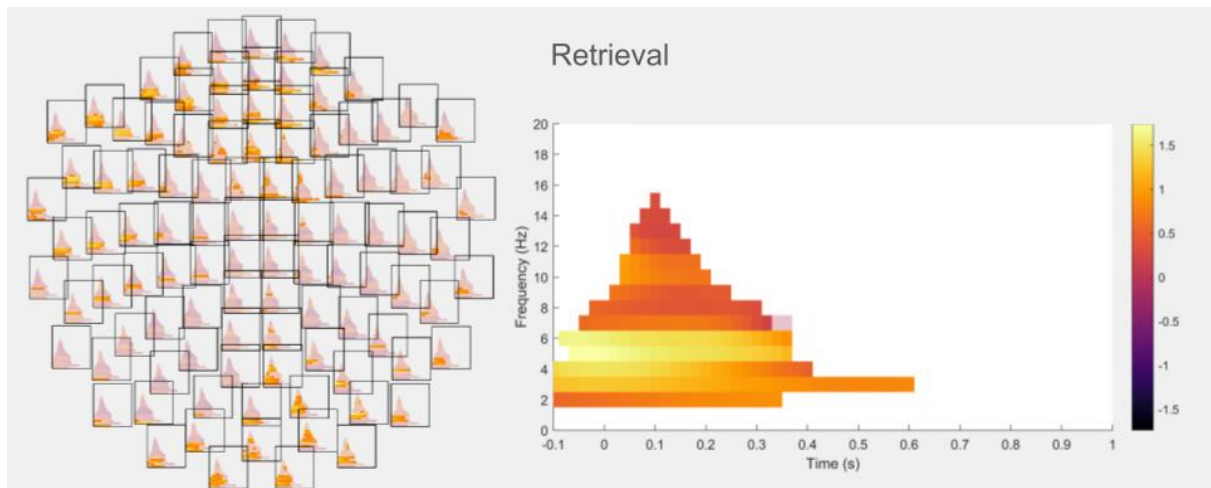


Figura 11.3.2. Comparaciones coherencia en sensores - Codificación

Comparación de la coherencia entre el grupo de alto riesgo y el de bajo riesgo. Panel izquierdo: Diferencias para cada magnetómetro individual. Panel derecho: Diferencias promediadas entre todos los sensores. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores positivos (amarillo) indican mayor incremento de strength en el grupo de alto riesgo. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

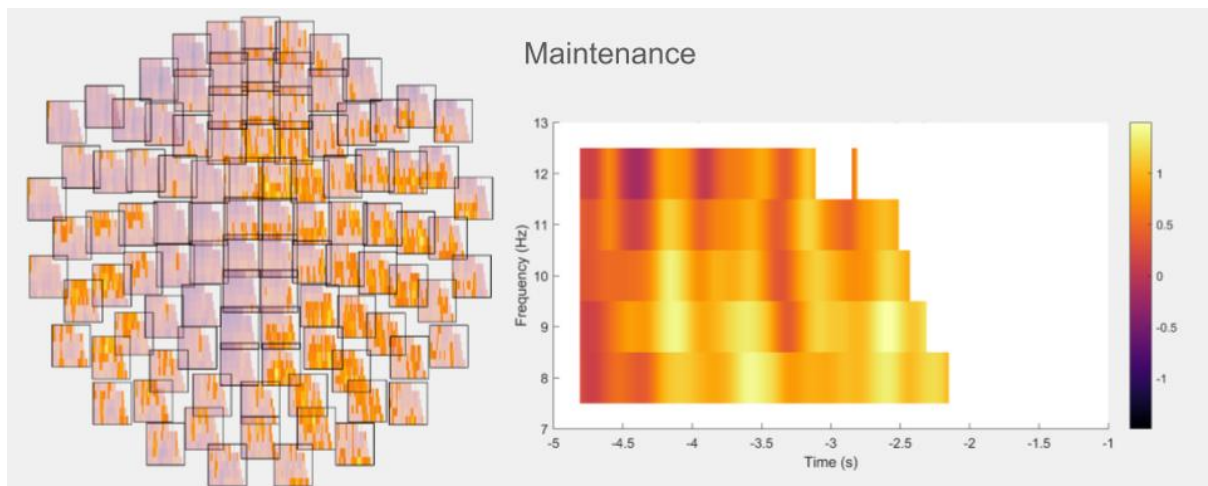


Figura 11.3.3. Comparaciones coherencia en sensores - Mantenimiento

Comparación de la coherencia entre el grupo de alto riesgo y el de bajo riesgo. Panel izquierdo: Diferencias para cada magnetómetro individual. Panel derecho: Diferencias promediadas entre todos los sensores. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores positivos (amarillo) indican mayor incremento de strength en el grupo de alto riesgo. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

11.3.4. Discusión

Los análisis de coherencia sugieren un patrón de hiperconectividad funcional en el grupo de alto riesgo, lo que podría proporcionar evidencia convergente con nuestros hallazgos previos de hiperactivación local en potencia ERS. Esta convergencia sugiere que las alteraciones tempranas involucran tanto cambios en la actividad regional como en la sincronización entre regiones, apuntando hacia una reorganización funcional más amplia de la actividad cerebral durante el procesamiento de memoria de trabajo.

El patrón diferencial entre fases replica lo observado en potencia: las diferencias durante codificación fueron menos robustas que durante recuperación y mantenimiento, alcanzando significación estadística solo en estas dos últimas. Esta consistencia entre medidas sugiere que los procesos de recuperación y mantenimiento de información podrían ser particularmente vulnerables a las alteraciones tempranas asociadas al riesgo genético. La lateralización hemisférica derecha durante el mantenimiento también coincide con los hallazgos de potencia ERS, sugiriendo mecanismos neurofisiológicos compartidos y posiblemente relacionados con el procesamiento visuoespacial de los estímulos empleados.

Estos resultados preliminares encajan con el modelo bifásico del Alzheimer ([Pusil, López, et al., 2019](#)), según el cual existe una fase inicial de hiperconectividad que posteriormente evoluciona hacia la hipoconectividad característica de estadios más avanzados. Sin embargo, la imposibilidad actual de calcular coherencia en fuentes corticales limita la identificación de redes específicas involucradas.

Estos resultados preliminares justifican claramente la continuación de esta línea de investigación, priorizando el desarrollo de los métodos computacionales necesarios para superar las limitaciones actuales.

11.4. Resultados longitudinales

11.4.1. Introducción

El diseño longitudinal constituye uno de los pilares fundamentales del proyecto en el que se enmarca esta tesis, permitiendo examinar cómo evolucionan en el tiempo los biomarcadores electrofisiológicos. Aunque el análisis longitudinal completo excede el alcance de esta tesis doctoral, no quería concluirla sin ofrecer al menos una primera aproximación a estos cambios temporales.

Esta línea de análisis representa la aproximación más preliminar de las presentadas en este capítulo. Me he centrado exclusivamente en los patrones ERS en potencia, que son los únicos con validación completa hasta el momento.

La interpretación de cambios longitudinales en poblaciones en riesgo presenta una complejidad particular. La literatura documenta que con el envejecimiento normal, la ERS post-estímulo en theta durante tareas de memoria de trabajo tiende a disminuir (Karrasch et al., 2004). Sin embargo, el modelo bifásico sugiere una trayectoria diferente en individuos en riesgo de Alzheimer, con una fase inicial de hiperactivación. La convergencia de ambos procesos genera distintos escenarios posibles: (1) si predomina el efecto del envejecimiento, esperaríamos disminuciones generalizadas en ambos grupos; (2) si la hiperactivación se intensifica con el tiempo, el grupo de alto riesgo podría mostrar menor reducción o incluso aumentos; (3) si la hiperactivación basal ya ha alcanzado su techo, ambos grupos podrían mostrar trayectorias paralelas de descenso. Dado que múltiples variables adicionales pueden influir en estos cambios, como se discutió en el Estudio 3 (COVID-19, confinamiento...), y considerando estas predicciones divergentes, opté por realizar los análisis sin hipótesis direccionales.

11.4.2. Métodos

Analiqué los datos de 50 participantes que completaron dos sesiones de MEG con un intervalo de 2-3 años entre mediciones. Estos sujetos corresponden a la misma muestra pareada utilizada en las comparaciones entre grupos de los estudios anteriores, lo que garantiza la consistencia entre análisis transversales y longitudinales.

Estructuré los análisis en tres niveles, con el objetivo de examinar tanto los efectos generales del tiempo como las trayectorias específicas según el riesgo genético:

- **Muestra completa:** evolución longitudinal en toda la cohorte (n=50)
- **Grupo de alto riesgo:** evolución longitudinal en participantes FH+APOE4 (n=25)
- **Grupo de bajo riesgo:** evolución longitudinal en participantes FH-APOE3 (n=25)

Aplicué los mismos métodos de análisis tiempo-frecuencia descritos en estudios anteriores para el espacio de sensores, utilizando las máscaras de ERS al 5% para las fases de codificación y recuperación, y al 0.5% para el mantenimiento. Comparé las dos sesiones mediante pruebas t para muestras relacionadas dentro del marco CBPT. Dado lo planteado en la introducción sobre los posibles escenarios divergentes, realicé los análisis de forma bidireccional, permitiendo detectar tanto aumentos como disminuciones en la potencia ERS.

11.4.3. Resultados

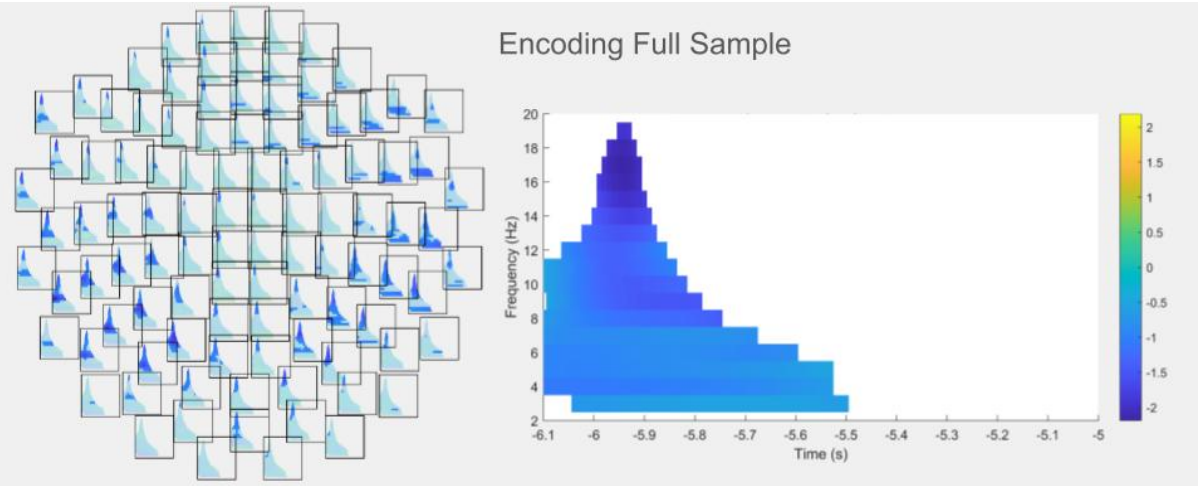
Los análisis longitudinales revelaron un patrón de disminución en la potencia ERS entre mediciones, con variaciones según la fase de la tarea.

Muestra completa

En el análisis de toda la cohorte (Tabla 11.4.1), aparecieron disminuciones significativas en la potencia ERS durante la codificación ($p = 0.0002$) y el mantenimiento ($p = 0.0490$) (Figura 11.4.1). La fase de recuperación mostró una tendencia similar, pero sin alcanzar significación estadística ($p = 0.4418$). Los análisis exploratorios de posibles aumentos no revelaron ningún clúster significativo.

ERS Espacio de Sensores						
CBPT		Comparación Media Clúster tras CBPT				
	<i>p</i>	Primera Medida	Segunda Medida	<i>p</i>	Tamaño del efecto	
Disminución						
Fase de Codificación	*0.0002	0.243±0.182	0.134±0.132	*8.58×10⁻⁹	-0.98 (-1.47, -0.49)	
Fase de Recuperación	0.4418	0.197±0.332	0.081±0.306	3.49×10 ⁻⁵	-0.64 (-1.09, -0.20)	
Fase de Mantenimiento	*0.0490	0.057±0.177	-0.031±0.151	*4.23×10⁻⁷	-0.82 (-1.29, -0.36)	
Aumento						
Fase de Codificación	1	0.023±0.144	0.073±0.154	0.0245	0.33 (-0.08, 0.74)	
Fase de Recuperación	1	0.080±0.231	0.155±0.314	0.0309	0.31 (-0.10, 0.73)	
Fase de Mantenimiento	1	-0.029±0.198	0.054±0.250	0.0011	0.49 (0.07, 0.92)	

Tabla 11.4.1. Comparaciones longitudinales ERS en la muestra completa
Comparación de la ERS entre la primera y la segunda medición en sensores ($n=50$). Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media $\pm$ Desviación estándar de la ERS promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t para medidas repetidas, ambas de dos colas. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores negativos indican disminución de ERS. * $p < 0.05$. Nota: $p < 0.05$ en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa.



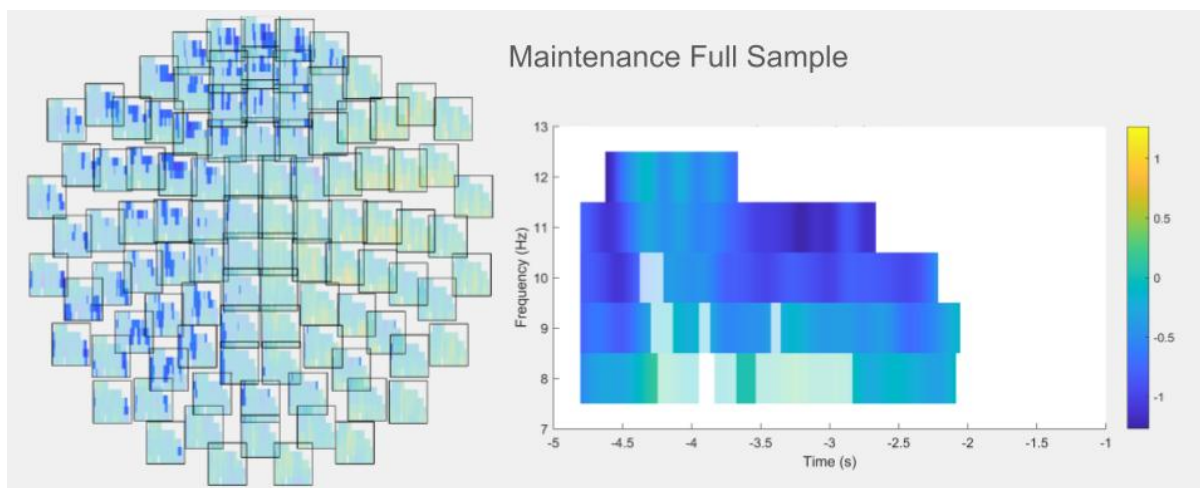


Figura 11.4.1. Comparaciones longitudinales ERS en muestra completa

Comparación de la ERS entre la primera y la segunda medición en el espacio de sensores ($n=50$). Paneles: (A) Fase de codificación; (B) Fase de mantenimiento. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores negativos (azul) indican menor ERS en la segunda medición. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

Grupo de alto riesgo (FH+APOE4)

El grupo de alto riesgo (Tabla 11.4.2) mostró una disminución significativa durante la codificación ($p = 0.0022$) (Figura 11.4.2). En las fases de recuperación y mantenimiento también se observaron tendencias a la reducción, aunque no alcanzaron significación estadística. Los análisis exploratorios de aumentos no revelaron ningún cluster significativo.

ERS Espacio de Sensores					
CBPT		Comparación Media Clúster tras CBPT			
	p	Primera Medida	Segunda Medida	p	Tamaño del efecto
Disminución					
Fase de Codificación	*0.0022	0.280±0.159	0.134±0.098	*9.06×10⁻⁷	-1.31 (-2.10, -0.51)
Fase de Recuperación	0.5101	0.199±0.250	0.065±0.219	0.0008	-0.77 (-1.44, -0.11)
Fase de Mantenimiento	0.5663	0.126±0.187	-0.019±0.153	5.01×10 ⁻⁵	-0.99 (-1.70, -0.27)
Aumento					
Fase de Codificación	1	0.224±0.205	0.348±0.339	0.0289	0.46 (-0.15, 1.08)
Fase de Recuperación	1	0.323±0.458	0.468±0.515	0.0156	0.52 (-0.10, 1.14)
Fase de Mantenimiento	1	0.045±0.300	0.190±0.394	0.0027	0.67 (0.02, 1.31)

Tabla 11.4.2. Comparaciones longitudinales ERS en el grupo de alto riesgo

Comparación de la ERS entre la primera y la segunda medición en sensores ($n=25$). Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar de la ERS promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t para medidas repetidas, ambas de dos colas. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores negativos indican disminución de ERS. * $p < 0.05$. Nota: $p < 0.05$ en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa.

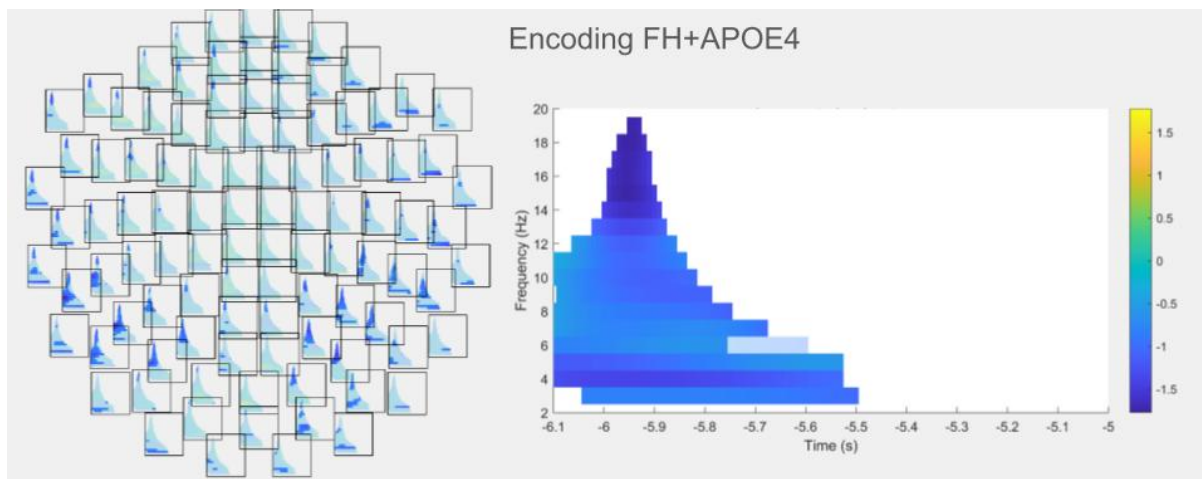


Figura 11.4.2. Comparaciones longitudinales ERS en grupo de alto riesgo

Comparación de la ERS entre la primera y la segunda medición en el espacio de sensores (n=25). Paneles: (A) Fase de codificación; (B) Fase de mantenimiento. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores negativos (azul) indican menor ERS en la segunda medición. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

Grupo de bajo riesgo (FH-APOE3)

El grupo de bajo riesgo (Tabla 11.4.3) presentó una disminución significativa durante la codificación ($p = 0.0392$). Las fases de recuperación y mantenimiento mostraron tendencias hacia la disminución sin alcanzar significación, aunque el mantenimiento presentó una significación muy cerca del umbral ($p = 0.0572$). Los análisis exploratorios de aumentos no revelaron ningún clúster significativo.

ERS Espacio de Sensores					
CBPT		Comparación Media Clúster tras CBPT			
	p	Primera Medida	Segunda Medida	p	Tamaño del efecto
Disminución					
Fase de Codificación	*0.0392	0.237±0.226	0.100±0.175	*5.34×10⁻⁶	-1.16 (-1.92, -0.41)
Fase de Recuperación	1	0.332±0.602	0.170±0.602	0.0015	-0.72 (-1.37, -0.06)
Fase de Mantenimiento	0.0572	0.054±0.212	-0.073±0.162	4.24×10 ⁻⁵	-1.00 (-1.71, -0.28)
Aumento					
Fase de Codificación	1	-0.024±0.125	0.076±0.137	0.0042	0.63 (-0.01, 1.27)
Fase de Recuperación	1	-0.085±0.158	0.017±0.141	0.0116	0.55 (-0.08, 1.17)
Fase de Mantenimiento	0.3576	-0.066±0.207	0.062±0.289	0.0001	0.90 (0.21, 1.60)

Tabla 11.4.3. Comparaciones longitudinales ERS en el grupo de bajo riesgo

Comparación de la ERS entre la primera y la segunda medición en sensores (n=25). Los valores de "comparación media clúster" se presentan como Media ± Desviación estándar de la ERS promedio dentro del clúster identificado. Análisis estadístico: CBPT y prueba t para medidas repetidas, ambas de dos colas. Tamaño del efecto: d de Cohen con intervalo de confianza al 95%; valores negativos indican disminución de ERS. * $p < 0.05$. Nota: $p < 0.05$ en la media de los valores del clúster tras CBPT no necesariamente implican significación estadística, si la p del CBPT no es significativa.

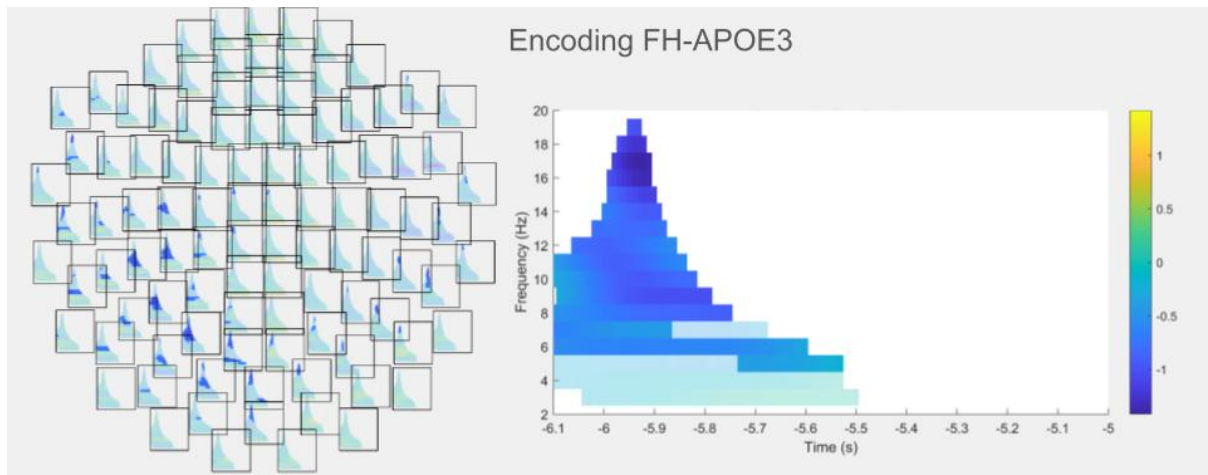


Figura 11.4.3. Comparaciones longitudinales ERS en grupo de bajo riesgo

Comparación de la ERS entre la primera y la segunda medición en el espacio de sensores ($n=25$). Paneles: (A) Fase de codificación; (B) Fase de mantenimiento. Eje X: Tiempo (s). Eje Y: Frecuencia (Hz). Barra de color: Valores negativos (azul) indican menor ERS en la segunda medición. Clúster significativo ($p < 0.05$): Se muestra en color sólido; las áreas no significativas aparecen con transparencia.

11.4.4. Discusión

Estos resultados preliminares revelan una disminución generalizada de la potencia ERS entre mediciones, particularmente pronunciada durante la codificación. Este patrón admite varias interpretaciones posibles que deben considerarse en el contexto de nuestras hipótesis iniciales.

La lectura más directa apunta a los efectos esperables del envejecimiento normal. La literatura documenta consistentemente reducciones en la potencia oscilatoria con la edad, particularmente en la ERS post-estímulo ([Karrasch et al., 2004](#)), y la uniformidad del patrón observado en ambos grupos respalda esta explicación. Complementariamente, los efectos de familiarización con la tarea podrían contribuir a estas reducciones. La exposición repetida típicamente resulta en mayor eficiencia neural, manifestándose como menor activación para mantener el mismo rendimiento. Este fenómeno podría ser especialmente relevante durante la codificación, y explicar parcialmente las diferencias entre fases.

Sin embargo, estas interpretaciones contrastan con las predicciones del modelo bifásico, que podría sugerir incrementos o menor disminución en el grupo de alto riesgo durante esta fase preclínica, a menos que los individuos ya hubiesen alcanzado un techo previamente. La ausencia general de diferencias entre grupos sugiere que, si existen efectos diferenciales, son sutiles. Solo se observó una posible excepción: durante el mantenimiento, el grupo de bajo riesgo mostró una tendencia hacia la disminución ($p = 0.057$) que no se replicó en el grupo de alto riesgo.

Varias limitaciones condicionan estas interpretaciones. El intervalo de 2-3 años podría ser insuficiente para detectar modulaciones sutiles, especialmente considerando que coincidió con la pandemia COVID-19, que introdujo gran cantidad de variables confusoras. Además, el tamaño muestral actual limita los análisis. Sería necesario un diseño factorial 2x2 para poder explorar de manera adecuada estas diferencias.

A pesar de estas limitaciones, la disminución observada es consistente con la literatura sobre envejecimiento, respaldando la validez de la métrica para detectar cambios. Estos datos preliminares justifican la continuación del seguimiento longitudinal con muestras ampliadas y periodos de observación más extensos.

11.5. Conclusiones de los análisis adicionales

Este capítulo explora tres líneas de análisis complementarias que amplían y enriquecen los hallazgos principales de esta tesis doctoral. Aunque estos análisis preliminares se encuentran aún en desarrollo, los resultados obtenidos ofrecen perspectivas valiosas que complementan y, en algunos casos, refuerzan las conclusiones de los estudios principales.

Los análisis de ERD post-estímulo no alcanzaron significación estadística, aunque mostraron tendencias consistentes con la hipótesis de mayor desincronización en el grupo de alto riesgo. Las limitaciones metodológicas identificadas, particularmente la dificultad para definir ventanas ERD específicas y diferenciadas para alfa y beta, pueden haber afectado a la sensibilidad de los análisis. Más allá de los resultados concretos, esta sección subraya la importancia de documentar hallazgos no significativos para evitar sesgos de publicación y proporcionar una visión más completa del fenómeno estudiado.

Los análisis de coherencia proporcionaron evidencia convergente con nuestros hallazgos principales, revelando un patrón de hiperconectividad funcional en el grupo de alto riesgo durante las fases de recuperación y mantenimiento. Esta convergencia entre medidas de actividad local (potencia) y conectividad funcional (coherencia) sugiere una reorganización neural más amplia que afecta múltiples aspectos del procesamiento de información. La consistencia observada en la lateralización hemisférica y el patrón diferencial entre fases refuerza la robustez de estos hallazgos, pese a que los análisis actuales se limiten al espacio de sensores y a una métrica de coherencia clásica, susceptible a posibles efectos de conducción de volumen.

Los resultados longitudinales, aunque preliminares, revelaron una disminución generalizada de la potencia ERS entre mediciones, particularmente durante la codificación, en línea con lo que cabría esperar por efectos de envejecimiento normal. No encontramos diferencias claras al analizar por separado la trayectoria longitudinal de los grupos de riesgo, aunque para poder evaluar de forma rigurosa estas diferencias sería necesario un diseño factorial 2x2 y una muestra más amplia. Este análisis sufre de algunas limitaciones, dado que el periodo de seguimiento se vio interrumpido por la pandemia COVID-19, que introdujo gran variedad de variables de confusión que pudieron afectar a los cambios en la actividad cerebral durante este periodo.

En conjunto, estos resultados preliminares no solo validan la estrategia multimétrica adoptada en esta tesis, sino que también identifican direcciones prometedoras para investigaciones futuras. Considero que la documentación transparente de estos análisis en desarrollo, incluyendo sus limitaciones y resultados no concluyentes, contribuye a una comprensión más matizada de las alteraciones electrofisiológicas tempranas en el riesgo de Alzheimer y proporciona una base sólida para futuros refinamientos metodológicos y expansiones de estas líneas de investigación.

Capítulo 12. Discusión general

12.1. Cumplimiento de objetivos

El objetivo general de esta tesis doctoral fue caracterizar el perfil electrofisiológico MEG en las distintas fases de la tarea DMS con caras, y evaluar su potencial como biomarcador predictivo del envejecimiento patológico.

A través de una exhaustiva revisión de la literatura, una detallada caracterización de la actividad MEG durante la tarea, la evaluación de su consistencia longitudinal y la identificación de posibles alteraciones funcionales tempranas entre grupos de riesgo, considero que este objetivo se ha cumplido en gran medida. Estos resultados sientan bases sólidas tanto para futuras investigaciones sobre el valor predictivo de estas métricas como para etapas futuras de la serie de proyectos donde se enmarca esta tesis doctoral.

A continuación, analizaré en detalle cómo se ha cumplido cada uno de los objetivos específicos.

12.1.1. Objetivo 1: Revisión de la literatura

El primer objetivo se cumplió mediante la revisión bibliográfica presentada como Estudio 1. Aunque no se trata de una revisión sistemática completa (lo cual no era viable dado el volumen de 4.115 artículos identificados inicialmente), considero que el trabajo realizado satisface plenamente el propósito establecido, y que la estrategia de revisar sistemáticamente 62 revisiones recientes e integrar información de 284 artículos distintos permitió una cobertura exhaustiva. No he encontrado en la literatura previa ningún compendio similar que explore exhaustivamente la electrofisiología del Alzheimer incluyendo tanto estado de reposo como tareas cognitivas a través de todo el continuo de la enfermedad.

Si bien es una lectura extensa, creo que la revisión logra un equilibrio valioso entre exhaustividad y especificidad, identificando patrones generales validados entre múltiples estudios mientras examina qué resultados muestran mayor consistencia y cuáles presentan hallazgos contradictorios. Aunque tiene un carácter predominantemente descriptivo, incluye también un análisis interpretativo relativamente amplio de los mecanismos biológicos subyacentes, que considero de gran relevancia para la interpretación posterior de los estudios realizados.

En conjunto, esta revisión resulta fundamental como base para todos los capítulos posteriores de la tesis. Proporciona el contexto necesario para situar nuestros hallazgos dentro del conocimiento actual, identificar huecos en la literatura que justifican nuestras preguntas de investigación, y establecer comparaciones significativas con estudios previos. Su utilidad trasciende esta tesis doctoral, ofreciendo un recurso valioso tanto para futuras etapas del proyecto marco como para investigadores externos interesados en utilizar la electrofisiología como biomarcador del Alzheimer, particularmente en el contexto de paradigmas con tareas cognitivas.

12.1.2. Objetivo 2: Caracterización de la actividad MEG durante la tarea

El segundo objetivo se alcanzó mediante el Estudio 2, que proporciona una caracterización exhaustiva de la actividad MEG durante la tarea DMS con caras en una muestra amplia de 118 participantes. Ante la inviabilidad de evaluar todas las métricas reportadas en la literatura, seleccioné las tres más consistentemente documentadas: campos evocados, potencia espectral y coherencia.

Este trabajo implementa una aproximación metodológica distintiva. Mientras la mayoría de los estudios analizan ventanas temporales predefinidas y bandas de frecuencia clásicas (limitándose, por ejemplo, a examinar la potencia alfa entre 0-500ms durante la codificación), desarrollé un análisis tiempo-frecuencia continuo que abarca los 10 segundos completos de cada ensayo con resolución 1Hz espectral y 10ms temporal para potencia (20ms para coherencia). Esta caracterización exhaustiva se aplicó a la potencia espectral tanto en espacio de sensores como en 14 regiones corticales diferenciadas, mientras que el análisis de coherencia se limitó, en el momento de escritura de esta tesis, al espacio de sensores, debido a las restricciones computacionales detalladas en el estudio.

Los resultados sugieren patrones electrofisiológicos robustos, especialmente la ERS theta post-estímulo seguida de ERD alfa/beta y una ERS alfa sostenida durante el mantenimiento. Estos fenómenos parecen ser congruentes con los reportados en la literatura, así como algunas especializaciones funcionales que emergieron a nivel regional, como la intensa modulación occipital y el patrón de theta frontal-medial (FM-Theta) prolongada. De manera interesante, el análisis también reveló fenómenos que, hasta donde he podido constatar en mi revisión bibliográfica, no han sido reportados previamente, y que requerirían de una exploración más exhaustiva en el futuro, como el evento transitorio de sincronización multibanda que ocurre durante el mantenimiento, ~200-500 ms después de completar la codificación, presente en potencia espectral, pero notablemente ausente en coherencia y campos evocados.

Durante el desarrollo de esta tesis, identifiqué que existe una escasez notable de caracterizaciones exhaustivas de este tipo en la literatura, más allá de los estudios tradicionales de potenciales evocados. Esta carencia dificultó considerablemente mis análisis iniciales, ya que carecía de referencias detalladas sobre qué esperar en cada fase de la tarea, o como interpretar los resultados obtenidos. Esta experiencia reforzó mi convicción sobre la utilidad de realizar esta caracterización completa.

Considero que esta caracterización exhaustiva aporta valor en dos niveles distintos. En el contexto inmediato de esta tesis, proporciona la base interpretativa necesaria para los análisis comparativos de los estudios posteriores, y los patrones que emergen guían algunos de los análisis realizados en los últimos estudios y resultados preliminares. Más allá de este trabajo doctoral, la caracterización constituye una contribución metodológica al campo: ofrece un mapa detallado de la actividad electrofisiológica momento a momento durante una tarea DMS. Espero que este recurso facilite el trabajo de otros investigadores que empleen paradigmas similares, contribuyendo a una mayor estandarización entre centros y, en última instancia, al avance del conocimiento en electrofisiología cognitiva, independientemente de si su foco está en el envejecimiento, el Alzheimer u otras áreas de investigación.

12.1.3. Objetivo 3: Investigar la consistencia intrasujeto longitudinal de la actividad MEG durante la tarea

El tercer objetivo se aborda en el Estudio 3, donde transito de la caracterización de la actividad promedio grupal al análisis de las diferencias individuales y su consistencia temporal. Este estudio examina cómo los patrones individuales en las tres métricas previamente caracterizadas (campos evocados, potencia tiempo-frecuencia y coherencia) se mantienen o varían a lo largo de un periodo de 2-3 años en una muestra de 50 participantes.

La aproximación metodológica combina análisis cualitativos y cuantitativos de manera complementaria. Para la exploración cualitativa, seleccioné ocho participantes representativos cuyos patrones ilustran parte de la diversidad de perfiles electrofisiológicos presentes en la muestra. El análisis cuantitativo empleó el Coeficiente de Correlación Intraclass (ICC) calculado para cada punto temporal y cada paso tiempo-frecuencia, proporcionando una medida objetiva que complementa las observaciones visuales.

Mi primera inmersión en los datos individuales resultó desconcertante. La magnitud de las diferencias entre participantes era tal que inicialmente cuestioné la calidad de nuestras mediciones. Donde esperaba ver variaciones sutiles alrededor de un patrón común, encontré perfiles radicalmente distintos. Sin embargo, el análisis longitudinal reveló un hallazgo fundamental. Estos patrones aparentemente caóticos mostraban una consistencia temporal sorprendente. La estabilidad era tal que, una vez familiarizado con los datos, resultaba posible de forma relativamente sencilla emparejar las representaciones correspondientes al mismo participante basándose en sus características visuales, especialmente en la representación de potencia en tiempo-frecuencia. Cada individuo parecía poseer una especie de "huella neural" distintiva: una configuración única pero estable de respuestas electrofisiológicas.

Esta consistencia resulta particularmente significativa considerando los factores que podrían haber introducido variabilidad. El intervalo de 2-3 años entre mediciones abarca no solo el desgaste natural del equipo MEG y las inevitables variaciones en el ruido ambiental, sino también procesos biológicos como el envejecimiento cerebral normal y las experiencias vitales acumuladas. Además, entre ambas sesiones ocurrió la pandemia COVID-19, introduciendo factores únicos como el confinamiento prolongado y las potenciales secuelas neurológicas en quienes contrajeron el virus. A pesar de estos elementos, las "huellas neurales" persistieron con fidelidad remarcable.

El análisis reveló también diferencias importantes entre métricas. La potencia tiempo-frecuencia emergió como la medida más robusta, mostrando buena fiabilidad ($ICC > 0.75$) en amplias regiones del espacio tiempo-frecuencia y excelente ($ICC > 0.9$) en ventanas específicas, particularmente durante la fase de recuperación. Los campos evocados también mostraron buena consistencia en las respuestas post-estímulo, aunque el análisis con suavizado temporal (50-100ms) mejoró sustancialmente los valores ICC, sugiriendo que, mientras que la morfología general y la energía de la respuesta constituyen características estables, las latencias precisas pueden fluctuar más. La coherencia, aunque mostrando patrones de fiabilidad más modestos globalmente, exhibió buena consistencia en ventanas específicas, particularmente en las activaciones post-estímulo y durante el mantenimiento sostenido.

Estos resultados tienen implicaciones directas para el desarrollo metodológico de esta tesis. La combinación de mayor diferenciación respecto al estado de reposo (Estudio 2) y superior consistencia longitudinal (Estudio 3) posiciona a la potencia espectral como la métrica más prometedora para los análisis comparativos entre grupos, respaldando mi decisión de priorizarla en los estudios posteriores. Es notable que la fiabilidad más alta se observe precisamente durante la fase de recuperación ($ICC > 0.9$), lo cual podría explicar parcialmente por qué varios de los hallazgos más robustos de esta tesis emergen en esa ventana temporal.

En síntesis, estos hallazgos no solo apoyan la viabilidad de las medidas MEG como potenciales biomarcadores, sino que apuntan a la existencia de perfiles neurofisiológicos altamente individualizados y temporalmente estables. Aunque el desarrollo de métodos para capitalizar plenamente esta variabilidad individual excede el alcance de esta tesis, la caracterización detallada de estos fenómenos establece las bases necesarias para futuros avances hacia una electrofisiología verdaderamente personalizada. La paradoja de estudiar promedios grupales mientras se reconoce la importancia de las diferencias individuales refleja el estado actual del campo: consciente del potencial de la medicina personalizada, pero aún desarrollando las herramientas metodológicas para realizarla plenamente.

12.1.4. Objetivo 4: Evaluar diferencias transversales entre grupos de riesgo

El cuarto objetivo constituye uno de los ejes centrales de esta tesis, abordándose progresivamente a través de múltiples estudios que refinan tanto la metodología como la comprensión de las diferencias neurofisiológicas entre grupos con distinto riesgo de desarrollar Alzheimer.

El Estudio 4 fue pionero en sugerir que deberían existir diferencias entre grupos de riesgo en la activación post-estímulo, basándose en las correlaciones encontradas entre MEG y medidas oftalmológicas que aparecían exclusivamente en el grupo de alto riesgo. Aunque no encontró diferencias significativas en las medidas MEG al comparar directamente los grupos, el estudio identificó limitaciones metodológicas clave que podrían estar oscureciendo estos efectos, particularmente las diferencias demográficas no controladas entre grupos. Estas reflexiones resultaron fundamentales para el desarrollo metodológico de los estudios posteriores.

El Estudio 5 se diseñó específicamente para resolver las posibles limitaciones metodológicas del Estudio 4. Tras emparejar cuidadosamente la muestra, mejorar los métodos y separar los análisis por fases, encontramos diferencias significativas en la dirección esperada. Observamos una mayor ERS post-estímulo en el grupo de mayor riesgo en el espacio de sensores durante ambas fases, aunque las diferencias fueron más robustas durante la recuperación, donde también alcanzaron significación en cisura calcarina y ambos giros fusiformes. No obstante, seguimos sin encontrar diferencias significativas en la latencia de la M100. Esto es congruente con los hallazgos del Estudio 2, que muestra la mayor consistencia individual para los análisis de potencia espectral, especialmente durante la fase de recuperación. Además, sugiere que las diferencias, contrariamente a lo que esperábamos en un primer momento, no se limitan únicamente a mecanismos visuales primarios, lo que motivó una exploración más amplia en el Estudio 6.

El Estudio 6 expandió significativamente el análisis utilizando la misma muestra emparejada, pero con un enfoque exploratorio que abarcó múltiples regiones cerebrales y, crucialmente, extendió el análisis a la fase de mantenimiento mediante el estudio de la ERS alfa sostenida. Durante la codificación, las diferencias se concentraron en regiones temporales y frontales, con patrones propios específicos de cada región. En la recuperación, la hiperactivación se generalizó a prácticamente todas las regiones analizadas, exceptuando la región occipital general. Durante el mantenimiento, fase no explorada en estudios previos, emergió un patrón distintivo de ERS alfa sostenida aumentada en el grupo de riesgo con marcada lateralización derecha, especialmente prominente en estructuras temporales mediales y el giro fusiforme derecho. Estos hallazgos sugieren que la hiperactivación en el grupo de riesgo no se limita al procesamiento visual post-estímulo, sino que podría constituir un fenómeno distribuido que abarca múltiples fases de procesamiento cognitivo y diversas redes neuronales.

El análisis de las ERD alfa/beta constituía el siguiente paso lógico, dado que estos patrones, junto con las ERS theta, representaban las características más prominentes del procesamiento post-estímulo identificadas en el Estudio 2. Aunque las tendencias apuntaron en la dirección esperada (mayor ERD en el grupo de riesgo), ninguna comparación alcanzó significación estadística tras la corrección múltiple y los amplios intervalos de confianza reflejan una considerable incertidumbre sobre estos efectos. Estos hallazgos, probablemente condicionados por las limitaciones metodológicas detalladas en dicho capítulo, impiden extraer conclusiones definitivas.

En contraste, los análisis de coherencia muestran hallazgos particularmente relevantes. A pesar de sus limitaciones actuales, al estar restringidos al espacio de sensores y pendientes de abordar el potencial problema de conducción de volumen, las diferencias entre grupos de riesgo replican el patrón espaciotemporal observado en los análisis de potencia. Esta convergencia sugiere que las alteraciones tempranas en grupos de riesgo abarcan tanto la actividad neural local como la sincronización entre regiones cerebrales.

12.1.5. Objetivo 5: Relacionar de forma multidisciplinar la actividad MEG con otras disciplinas

El quinto objetivo se cumplió parcialmente a través del Estudio 4, desarrollado en colaboración con el grupo de Oftalmología del Instituto Ramón Castroviejo. Este trabajo pionero estableció por primera vez en la literatura, bajo mi conocimiento, conexiones entre medidas electrofisiológicas mediante MEG y oftalmológicas en población con riesgo genético-familiar de desarrollar Alzheimer.

Los hallazgos más relevantes mostraron correlaciones significativas entre la actividad MEG (tanto la ERS post-estímulo como la latencia M100) y la agudeza visual, pero exclusivamente en el grupo de alto riesgo. Esta especificidad resulta particularmente intrigante, sugiriendo que la reorganización funcional asociada a la hiperactivación temprana podría manifestarse no solo como aumentos de actividad neural, sino también alterando las relaciones entre diferentes niveles del procesamiento sensorial.

Aunque este estudio multidisciplinar aporta perspectivas valiosas y establece un precedente metodológico importante, me habría encantado poder aprovechar más el enfoque multidisciplinar del proyecto marco y la gran cantidad de variables que engloba. Habría sido enriquecedor relacionar los patrones de hiperactivación MEG con factores

de estilo de vida relevantes para el riesgo de Alzheimer, como los datos de actividad física y nutrición, o incluso con biomarcadores emergentes como la microbiota intestinal. Adicionalmente, también me hubiese gustado integrar los resultados de MEG en tarea con los de estado de reposo, donde ya he publicado trabajos con otros compañeros del equipo. Aunque hablé con varios integrantes de estos grupos para explorar posibles colaboraciones, las limitaciones temporales inherentes a una tesis doctoral requirieron establecer prioridades que no permitieron realizar finalmente estos análisis complementarios, quedando como prometedoras líneas futuras de investigación.

12.1.6. Objetivo 6: Examinar la evolución longitudinal de las medidas MEG

El sexto objetivo se cumplió parcialmente, abordándolo a través de dos aproximaciones complementarias: el Estudio 3, que establece la consistencia longitudinal de las medidas, y los análisis preliminares (Sección 10.3), que exploran los cambios en los patrones ERS. Estos resultados no permiten conclusiones definitivas sobre trayectorias longitudinales, pero establecen las bases metodológicas necesarias para futuros análisis del proyecto.

El Estudio 3 mostró una alta fiabilidad test-retest de las métricas MEG, especialmente notable en las medidas de potencia tiempo-frecuencia dentro de los rangos específicos de interés. Esta alta consistencia intrasujeto no solo valida la selección de estas métricas, sino que apoya su capacidad para detectar cambios genuinos diferenciándolos de la variabilidad inherente a la técnica.

Los análisis longitudinales preliminares revelaron una disminución generalizada de la potencia ERS entre mediciones. Estos cambios, consistentes con los efectos documentados del envejecimiento normal sobre la actividad oscilatoria, apoyan la idea de que se capturan modificaciones neurofisiológicas reales en el intervalo de 2-3 años estudiado.

Es fundamental considerar el potencial impacto de la pandemia COVID-19 en la actividad cerebral de los participantes entre mediciones. Los cambios en estilos de vida, niveles de estrés incrementados, aislamiento social, o posibles secuelas neurocognitivas en quienes contrajeron la infección, podrían haber introducido una variabilidad adicional que no puede ser completamente controlada. Esta particularidad del intervalo temporal estudiado debe tenerse presente al interpretar cualquier cambio observado entre las dos primeras mediciones.

12.1.7. Objetivo 7: Determinar si la evolución longitudinal es diferente según el grupo de riesgo

El objetivo 7 apenas pudo explorarse de forma muy preliminar en el capítulo de resultados adicionales, limitándose a realizar análisis longitudinales por separado para cada grupo de riesgo. A diferencia de los objetivos anteriores, que incluyeron análisis robustos, aquí solo se realizó una aproximación exploratoria inicial.

Los análisis separados no revelaron progresiones longitudinales claramente diferenciadas. Ambos grupos mostraron tendencias a reducciones longitudinales similares en las ERS post-estímulo, alcanzando la significación para la fase de codificación, pero no durante la recuperación. La única potencial diferencia apareció en

la fase de mantenimiento, donde el grupo de bajo riesgo presentó una reducción cercana a la significación mientras que el grupo de alto riesgo mostró solo una tendencia débil. Sin embargo, sin un análisis de interacción formal, no puede determinarse si esta diferencia aparente refleja trayectorias genuinamente distintas o simple variabilidad muestral.

El abordaje completo de este objetivo requiere un diseño factorial 2×2 que examine la interacción grupo × tiempo, permitiendo contrastar estadísticamente las pendientes de cambio entre grupos. Este tipo de diseño requeriría una muestra más amplia que la que se utilizó en estos análisis preliminares. La limitación temporal inherente a una tesis doctoral impidió explorar de manera más exhaustiva otras posibles muestras, quedando este objetivo esencialmente pendiente para investigaciones futuras.

12.1.8. Objetivo 8: Comprobar los biomarcadores encontrados en el contexto de un modelo clasificador

El objetivo 8 no pudo completarse. Era un objetivo ambicioso que me planteé al iniciar la tesis, y que me hubiese encantado cumplir, pero implicaba un desafío técnico importante que excedió el marco temporal disponible.

Sin embargo, he avanzado en trabajo relacionado que sienta las bases para cumplir este objetivo en el futuro. En un trabajo en colaboración con mi compañera Sandra Doval, hemos desarrollado y aplicado modelos predictivos, incluyendo redes neuronales, para predecir la edad a partir de métricas de potencia MEG en estado de reposo. Los resultados muestran una capacidad predictiva notable, comparable a modelos del estado del arte basados en resonancia magnética, donde existe mucha más investigación previa.

Esta experiencia proporciona la base metodológica necesaria para abordar el objetivo original. Mi plan es adaptar estos modelos para dos aplicaciones específicas: primero, realizar predicciones de edad utilizando datos de tarea MEG (o combinando tarea y reposo); segundo, aplicar técnicas similares para clasificar entre grupos de riesgo de Alzheimer utilizando los patrones diferenciales previamente identificados.

12.2. Interpretación de las diferencias entre grupos de riesgo

Un resultado central de esta tesis doctoral, respaldado por múltiples estudios y análisis, es la identificación de diferencias significativas en la actividad MEG entre grupos de riesgo durante la tarea DMS. Estos hallazgos, manifestados como un incremento en la ERS y en la activación post-estímulo de la coherencia en el grupo de alto riesgo, apoyan la idea del modelo bifásico (Pusil, López, et al., 2019), y de que existe una hiperactividad neuronal temprana relacionada con el desbalance excitación-inhibición (Cope et al., 2022; Palop & Mucke, 2016) que, conforme progresa la enfermedad, evoluciona hacia una hipoexcitabilidad.

Esta hipótesis ha recibido amplio respaldo mediante estudios biológicos y de resonancia magnética (Bookheimer & Burggren, 2009; Sperling et al., 2010). Además, literatura reciente la respalda también con resultados electrofisiológicos durante estado de reposo (Alexandersen et al., 2023; Calvin-Dunn et al., 2025; Cope et al., 2022; Costanzo et al., 2024; Ribarič, 2023). Sin embargo, las evidencias de este tipo de efectos en etapas preclínicas durante la realización de tareas cognitivas hasta ahora se

habían limitado a un puñado de artículos que miden relaciones con biomarcadores tempranos ([Arakaki et al., 2022](#); [Devos et al., 2022](#)).

En este contexto, los estudios realizados dentro de esta tesis doctoral representan un hallazgo notable. De toda la literatura revisada exhaustivamente, estos son los únicos que encuentran diferencias durante tareas cognitivas entre grupos cognitivamente sanos con riesgo ampliado (familiares de primer grado portadores de *APOE4*) y grupos de bajo riesgo (no familiares no portadores). Es especialmente significativo que estas diferencias se observen en las direcciones esperadas según la hipótesis de hiperactivación y los pocos estudios existentes sobre biomarcadores tempranos, aún sin existir diferencias de rendimiento cognitivo entre grupos.

12.2.1. Posibles explicaciones biológicas

Estas diferencias podrían tener varias raíces biológicas subyacentes. Una primera posibilidad es que algunos sujetos de los grupos estudiados ya se encuentren en fases preclínicas de la enfermedad y hayan comenzado a desarrollar la patología. Esto sería congruente con el rango de edad de los sujetos, y, dada la marcada diferencia de riesgo entre los grupos, es estadísticamente esperable que, aunque pueda haber individuos en ambos grupos avanzando en el continuo de la enfermedad, haya una mayor proporción dentro del grupo de riesgo, que se reflejaría en las diferencias de medias observadas. En este escenario, los resultados no reflejarían realmente diferencias entre grupos per se, sino efectos mediados por aquellos individuos en proceso de conversión.

Alternativamente, esto podría tratarse de un efecto específico directamente derivado del riesgo genético y familiar. Aunque nuestros grupos de alto riesgo combinan múltiples factores (*APOE4* + historia familiar), existe literatura que sugiere este tipo de efectos en portadores de *APOE4*. Se ha documentado en portadores hiperactivación en fMRI desde la juventud, durante la presentación de estímulos visuales en tareas de procesamiento, atención y memoria visual ([Filippini et al., 2009](#); [Rusted et al., 2013](#); [Shine et al., 2015](#)). También se ha observado hiperactivación en theta en hipocampo y corteza entorrinal en modelos animales con *APOE4* ([Cope et al., 2022](#)).

La coincidencia en la dirección de estos efectos con los esperables en relación con biomarcadores tempranos de beta-amiloide y tau es especialmente notable. Esto podría reflejar varios de los efectos relacionados con *APOE4* que convergen con los de la enfermedad: sus efectos sobre A β y tau ([C.-C. Liu et al., 2017](#)), el favorecimiento del fenotipo microglial más inflamatorio ([Krasemann et al., 2017](#)), su influencia en el sistema colinérgico ([Maestú & Fernández, 2020](#)) o las alteraciones del sistema GABAérgico ([Calvin-Dunn et al., 2025](#)). Todos estos mecanismos han demostrado una contribución en el desbalance excitación/inhibición del sistema ([Alexandersen et al., 2023](#); [Calvin-Dunn et al., 2025](#); [Cope et al., 2022](#); [Costanzo et al., 2024](#); [Ribarič, 2023](#)).

Para distinguir entre estos dos tipos de efectos, o si existe una combinación de ambos, será necesario continuar el seguimiento longitudinal. Esto permitirá determinar qué sujetos van convirtiendo a etapas posteriores de la enfermedad y verificar si coinciden con aquellos que presentan mayor hiperactivación.

Además, será muy útil complementar estos datos con biomarcadores biológicos de A β y tau. Aunque hemos comenzado a recolectar este tipo de datos en el proyecto que enmarca esta tesis doctoral y disponemos de algunos datos preliminares durante estado

de reposo, por ahora solo contamos con información de una pequeña submuestra. Esta submuestra no coincide con la muestra cuidadosamente emparejada utilizada en los estudios de esta tesis., por lo que no fue posible incluirla en los análisis. En el futuro, la idea es ampliar estos datos a todos los sujetos y conseguir muestras longitudinales sobre cómo van cambiando estos biomarcadores. Esto nos permitirá relacionarlos con los datos electrofisiológicos tanto en reposo como durante las tareas cognitivas, dando una comprensión más completa de los mecanismos subyacentes.

12.3. Utilidad en el marco del proyecto longitudinal

En todo caso, la verdadera importancia de esta tesis doctoral, al menos en mi opinión, no reside en los resultados concretos sobre las diferencias entre grupos de riesgo, por interesantes que sean, sino en su utilidad para establecer una base sólida para la ambiciosa serie de proyectos en la que se enmarca, descrita en el capítulo 3.

Esta tesis constituye solo una pequeña pieza de dicho proyecto, cuyo objetivo último es encontrar biomarcadores clínicamente relevantes para el Alzheimer y esclarecer cómo evolucionan las alteraciones electrofisiológicas y sus relaciones con otros marcadores a lo largo del tiempo. Es imposible englobar todo eso en esta tesis doctoral. El proyecto, de completarse con éxito, conllevará décadas de seguimiento a los participantes, y los resultados más interesantes emergerán cuando algunos empiecen a progresar a estadios posteriores de la enfermedad.

Al incluir únicamente las primeras dos mediciones del proyecto, esta tesis se limita a estudiar diferencias entre grupos de riesgo y cambios longitudinales simples, sin conocer aún la progresión futura de los individuos. Sin embargo, me parece fundamental establecer unas bases sólidas que funcionen como cimientos sobre los que puedan sustentarse investigaciones posteriores, facilitando y guiando su tarea de la mejor manera posible.

Considero que esta perspectiva a largo plazo es clave para comprender muchas de las decisiones metodológicas y focos de esta tesis doctoral.

La revisión exhaustiva inicial proporciona un marco amplio que abarca no únicamente las alteraciones en tarea, que serían las más necesarias para el desarrollo de esta tesis doctoral, sino también las alteraciones en estado de reposo y los resultados de modelos clasificatorios. Esta aproximación integral permitirá en el futuro explorar las relaciones entre ambas métricas, que probablemente compartan bases biológicas comunes.

De la misma manera, la caracterización detallada de la tarea es primordial para guiar todos los análisis posteriores, entender en detalle cómo funciona la tarea y la actividad electrofisiológica durante la misma, y definir potenciales ventanas de interés para análisis futuros.

El estudio detallado de las diferencias individuales durante la tarea y la fiabilidad longitudinal de las distintas métricas MEG cobra especial relevancia para el objetivo de utilizar estas medidas basales como biomarcadores tempranos. La alta consistencia encontrada confirma su potencial utilidad. Además, las diferencias en fiabilidad entre métricas (como la mayor consistencia de las medidas de potencia en tiempo-frecuencia, o los patrones de pasos concretos de tiempo-frecuencia con mayor o menor fiabilidad) orientan sobre qué tipos de medidas podrían comportarse mejor como biomarcadores. El análisis de las importantes diferencias entre sujetos también sugiere la importancia

de intentar realizar análisis a nivel de individuo en el futuro para comprender los mecanismos subyacentes a la enfermedad, en lugar de únicamente basarse en diferencias en medias.

En este contexto, las diferencias encontradas entre grupos de riesgo, más allá de su interés intrínseco y sus posibles interpretaciones biológicas, señalan ventanas de interés para futuros modelos predictivos de la progresión de la enfermedad. Por el contrario, métricas con mayores dificultades metodológicas y resultados menos claros, como la latencia de la M100 presentada en el Estudio 5, presentan menor potencial para análisis futuros, aunque los resultados actuales no permitan descartar definitivamente diferencias entre grupos.

12.4. Limitaciones y líneas futuras de investigación

Aunque esta tesis ha logrado caracterizar perfiles electrofisiológicos distintivos e identificar alteraciones tempranas en individuos con alto riesgo de Alzheimer, es importante reconocer varias limitaciones que, lejos de invalidar los hallazgos, abren prometedoras líneas futuras de investigación. Presentaré a continuación tanto las limitaciones que he detectado, como las líneas de investigación futuras y potenciales temas donde creo que sería interesante profundizar más en el futuro.

Una de las áreas prioritarias para el refinamiento metodológico concierne al análisis de conectividad funcional. La principal tarea pendiente es completar el cálculo de coherencia en el espacio de fuentes corticales, actualmente limitado por restricciones computacionales. Esta reconstrucción permitirá no solo una localización más precisa de las alteraciones, sino también explorar relaciones específicas entre regiones cerebrales, superando la métrica global de "strength" para investigar directamente las conexiones alteradas en los rangos tiempo-frecuencia identificados. Será crucial además validar estos resultados con métricas más robustas a los efectos de conducción de volumen, como la parte imaginaria de la coherencia, y explorar medidas que capturen la direccionalidad de las interacciones cerebrales.

En cuanto a la potencia espectral, una extensión natural sería la separación sistemática entre potencia evocada e inducida. Aunque contemplé incluir estos análisis, la extensión necesaria para abordarlos exhaustivamente excedía el alcance de esta tesis. Un desafío metodológico particular surgió con los patrones ERD: mientras la literatura describe desincronizaciones funcionalmente separadas en alfa y beta, nuestros datos mostraron una desactivación continua sin delimitación clara entre bandas. Dada la escasez de estudios que caractericen patrones de potencia en tiempo-frecuencia con este nivel de detalle, resulta complejo discernir si nuestros datos presentan un patrón genuinamente diferencial o si otros estudios podrían estar imponiendo una división basada en las bandas clásicas, incluso si la estructura intrínseca de los datos no sugiere tal separación explícitamente. Actualmente estoy explorando posibles soluciones basadas en técnicas de clusterización que podrían permitir una separación más objetiva de estos componentes.

Una limitación metodológica fundamental, tanto para potencia como para coherencia, es la necesidad de restringir los análisis en el espacio de fuentes a ROIs predefinidas. Idealmente, aplicaríamos un análisis CBPT exploratorio a nivel de todo el espacio de fuentes, permitiendo identificar clústeres significativos de forma objetiva sin las

limitaciones de comparaciones múltiples en regiones que podrían no corresponder con los focos reales de actividad. Aunque implementar un CBPT tridimensional (tiempo, frecuencia y vóxeles) no es computacionalmente viable con los recursos actuales, los avances en capacidad computacional y optimización algorítmica probablemente permitirán estas investigaciones exhaustivas en un futuro cercano, revelando potencialmente efectos en regiones no anticipadas o patrones de interacción más complejos entre las tres dimensiones.

El tamaño muestral final de 25 participantes por grupo, aunque comparable o superior al de muchos estudios en el campo, limita inevitablemente la potencia estadística para de las comparaciones entre grupos de riesgo. Esta restricción, consecuencia directa de priorizar un riguroso emparejamiento grupal, implica que nuestros análisis fueron principalmente sensibles a tamaños de efecto grandes. Resolver estas cuestiones requerirá muestras considerablemente mayores que además permitan diseños factoriales más complejos. El proyecto contempla ya estrategias de enriquecimiento muestral mediante reclutamiento adicional y diseños por cohortes secuenciales.

Un factor contextual ineludible fue la pandemia de COVID-19, que coincidió con el intervalo entre mediciones. Más allá del retraso en la recogida de datos y el aumento en la mortalidad experimental, los cambios en estilos de vida, niveles de estrés y posibles secuelas neurocognitivas podrían haber introducido variabilidad adicional en los datos longitudinales. Las mediciones futuras, libres de esta influencia directa, permitirán evaluar con mayor claridad las trayectorias evolutivas naturales de estos biomarcadores.

La plena realización del potencial de esta investigación reside en una mayor integración multidisciplinar. Esto implica expandir el análisis para incluir la relación entre los patrones MEG durante la tarea y en estado de reposo, así como la correlación con otras variables del proyecto: factores de estilo de vida, neuroimagen estructural y, crucialmente, biomarcadores moleculares de Alzheimer ($A\beta$ y tau). La incorporación de estos últimos, una vez disponibles para una muestra suficiente, será esencial para vincular las alteraciones funcionales con la carga patológica subyacente.

Más allá de la descripción de patrones, profundizar en sus interpretaciones biológicas constituye una dirección esencial. Los modelos computacionales neurobiológicamente realistas, ya empleados con éxito en estado de reposo, podrían adaptarse para simular actividad durante tareas cognitivas. Estos modelos permitirían testar formalmente si mecanismos específicos como alteraciones GABAérgicas o efectos sinápticos tempranos de $A\beta$ /tau pueden replicar los patrones de hiperactivación observados.

Sin duda, la dirección futura más trascendental para esta línea de investigación reside en la explotación completa de la perspectiva longitudinal inherente al diseño del proyecto marco. Esto implica no solo el seguimiento continuado de la cohorte, sino también el desarrollo sistemático de modelos predictivos robustos y el análisis detallado de la interacción entre los cambios neurofisiológicos longitudinales y el estatus de riesgo de los participantes. Esta tesis sienta las bases mediante la caracterización inicial de la actividad MEG y las primeras comparaciones entre grupos; el objetivo a largo plazo del proyecto es desarrollar esta vertiente predictiva y longitudinal en profundidad.

Dentro de esta perspectiva, especialmente tras observar los patrones individuales en el Estudio 3, cobra especial relevancia el estudio de la variabilidad individual longitudinal.

Resulta fundamental trascender los análisis centrados exclusivamente en los cambios promedio entre grupos para caracterizar los perfiles de actividad y las trayectorias de cambio de cada participante de forma individualizada. Para ello, podrían emplearse técnicas avanzadas de “fingerprinting” para proporcionar una medida más explícita de la identificabilidad de los individuos a partir de su huella neuronal. Si bien los modelos de clasificación y predicción más complejos ya operan a este nivel individual para optimizar su rendimiento, existe un gran valor en investigar teóricamente los mecanismos y correlatos de estas diferencias individuales en la progresión. Comprender por qué algunos individuos muestran ciertos patrones de cambio mientras otros siguen trayectorias distintas, más allá de su utilidad puramente clasificatoria, podría ofrecer pistas cruciales sobre la heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer y los factores que modulan su desarrollo.

Como línea futura, las mediciones de seguimiento posteriores (tercera, cuarta medida, etc.), libres de la influencia directa de la fase aguda de la pandemia, junto con el enriquecimiento progresivo de la muestra mediante un diseño por cohortes secuenciales, permitirán evaluar con mayor claridad la trayectoria evolutiva natural de estos biomarcadores. Esta aproximación metodológica combinada será crucial para discernir los efectos potencialmente anómalos del periodo pandémico y, simultáneamente, desentrañar los posibles efectos de entrenamiento o familiarización con el paradigma, distinguiéndolos así de los cambios genuinamente atribuibles al envejecimiento o a la progresión de la enfermedad. De esta forma, se podrá validar con mayor robustez la relación de los patrones longitudinales identificados con el envejecimiento y el riesgo de Alzheimer, minimizando las interferencias de eventos históricos y la repetición de medidas.

Finalmente, con vistas a la aplicación clínica, será crucial explorar la traslación de estos hallazgos MEG al EEG. Aunque la MEG ha demostrado ser excelente para esta fase investigadora inicial, su limitada disponibilidad restringe el uso generalizado. Una vez validados los patrones con MEG, determinar si pueden detectarse fiablemente mediante EEG abriría la puerta a herramientas de cribado mucho más accesibles, reservando la MEG para casos que requieran mayor precisión diagnóstica.

Capítulo 13. Conclusiones generales de la tesis

Objetivo 1: Síntesis de la literatura científica existente

- La revisión reveló un creciente apoyo a la hipótesis de hiperactivación neuronal temprana en el continuo del Alzheimer.
- Identificamos una escasez de estudios tiempo-frecuencia durante tareas cognitivas en fases preclínicas, a pesar de algunos resultados prometedores.

Objetivo 2: Caracterización de la actividad MEG durante la tarea

- A través de estudios empíricos identificamos patrones electrofisiológicos robustos en todas las métricas.
- La potencia tiempo-frecuencia muestra el mayor número y magnitud de patrones, especialmente durante la fase de recuperación.
- Los patrones más robustos identificados en potencia fueron: ERS theta post-estímulo, ERD alfa/beta post-estímulo, y ERS alfa sostenida en el mantenimiento.

Objetivo 3: Diferencias individuales y estabilidad longitudinal

- Cada participante presenta una "huella neural" distintiva: patrones electrofisiológicos únicos, pero notablemente estables a lo largo de 2-3 años.
- La potencia tiempo-frecuencia emergió como la métrica más fiable, especialmente durante la fase de recuperación.

Objetivo 4: Diferencias transversales entre grupos de riesgo

- Estos resultados constituyen el hallazgo central de la tesis. Identificamos un patrón sistemático de hiperactivación en el grupo de alto riesgo genético-familiar:
 - ERS post-estímulo aumentada durante codificación y recuperación, con efectos más robustos en la recuperación.
 - ERS alfa sostenida incrementada durante el mantenimiento, con marcada lateralización derecha.
 - Mayor aumento en coherencia replicando el patrón de la potencia

Objetivo 5: Relaciones multidisciplinarias

- Una mejor agudeza visual se correlaciona con mayor ERS post-estímulo, pero exclusivamente en el grupo de alto riesgo.

Objetivo 6: Examinar la evolución longitudinal de las métricas MEG

- Observamos una disminución generalizada de la potencia ERS entre mediciones (2-3 años), consistente con los efectos documentados del envejecimiento normal.

Objetivo 7: Explorar si la evolución de las métricas MEG difiere entre grupos

- Los análisis preliminares no permitieron establecer trayectorias longitudinales claramente diferenciadas entre grupos.

Objetivo 8: Evaluar la utilidad de los biomarcadores MEG identificados

- Se identificaron candidatos prometedores a biomarcador, específicamente los patrones de ERS post-estímulo y durante el mantenimiento, aunque su validación en modelos predictivos queda pendiente.

Esta tesis establece bases sólidas para el uso de la actividad MEG durante tarea DMS como herramienta de detección temprana del Alzheimer, identificando patrones de hiperactivación décadas antes de la manifestación clínica.

Referencias

- Acharya, M., Deo, R. C., Tao, X., Barua, P. D., Devi, A., Atmakuru, A., & Tan, R.-S. (2025). Deep learning techniques for automated Alzheimer's and mild cognitive impairment disease using EEG signals: A comprehensive review of the last decade (2013 - 2024). *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 259, 108506. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2024.108506>
- Acosta, J. C., Banito, A., Wuestefeld, T., Georgilis, A., Janich, P., Morton, J. P., Athineos, D., Kang, T.-W., Lasitschka, F., Andrusis, M., Pascual, G., Morris, K. J., Khan, S., Jin, H., Dharmalingam, G., Snijders, A. P., Carroll, T., Capper, D., Pritchard, C., ... Gil, J. (2013). A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence. *Nature Cell Biology*, 15(8), 978-990. <https://doi.org/10.1038/ncb2784>
- Adebisi, A. T., & Veluvolu, K. C. (2023). Brain network analysis for the discrimination of dementia disorders using electrophysiology signals: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1039496>
- Ahlfors, S. P., Han, J., Belliveau, J. W., & Hämäläinen, M. S. (2010). Sensitivity of MEG and EEG to source orientation. *Brain Topography*, 23(3), 227-232. <https://doi.org/10.1007/s10548-010-0154-x>
- Ahmadi, H., & Ghassemi, F. (2022). Assessing the Effects of Alzheimer Disease on EEG Signals Using the Entropy Measure: A Meta-analysis. *Basic and Clinical Neuroscience*, 13(2), 153-164. <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.1144.3>
- Ahmadi, M., Adeli, A., Bajo, R., & Adeli, H. (2014). Complexity of functional connectivity networks in mild cognitive impairment subjects during a working memory task. *Clinical Neurophysiology*, 125(4), 694-702. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.08.033>
- Aine, C. J., Bryant, J. E., Knoefel, J. E., Adair, J. C., Hart, B., Donahue, C. H., Montañó, R., Hayek, R., Qualls, C., Ranken, D., & Stephen, J. M. (2010). Different strategies for auditory word recognition in healthy versus normal aging. *NeuroImage*, 49(4), 3319-3330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.068>
- Aine, C. J., Woodruff, C. C., Knoefel, J. E., Adair, J. C., Hudson, D., Qualls, C., Bockholt, J., Best, E., Kovacevic, S., Cobb, W., Padilla, D., Hart, B., & Stephen, J. M. (2006). Aging: Compensation or maturation? *NeuroImage*, 32(4), 1891-1904. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.005>
- Akbar, F., Taj, I., Usman, S. M., Imran, A. S., Khalid, S., Ihsan, I., Ali, A., & Yasin, A. (2025). Unlocking the potential of EEG in Alzheimer's disease research: Current status and pathways to precision detection. *Brain Research Bulletin*, 223, 111281. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111281>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to 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), 270-279. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
- Alessandrini, M., Biagetti, G., Crippa, P., Falaschetti, L., Luzzi, S., & Turchetti, C. (2022). EEG-Based Alzheimer's Disease Recognition Using Robust-PCA and LSTM Recurrent Neural Network. *Sensors*, 22(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/s22103696>
- Alexandersen, C. G., de Haan, W., Bick, C., & Goriely, A. (2023). A multi-scale model explains oscillatory slowing and neuronal hyperactivity in Alzheimer's disease. *Journal of The Royal Society Interface*, 20(198), 20220607. <https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0607>
- Alford, S., Patel, D., Perakakis, N., & Mantzoros, C. S. (2018). Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: Weighing the evidence. *Obesity Reviews*, 19(2), 269-280. <https://doi.org/10.1111/obr.12629>
- Alonso, J. F., Poza, J., Mañanas, M. Á., Romero, S., Fernández, A., & Hornero, R. (2011). MEG Connectivity Analysis in Patients with Alzheimer's Disease Using Cross Mutual Information and Spectral Coherence. *Annals of Biomedical Engineering*, 39(1), 524-536. <https://doi.org/10.1007/s10439-010-0155-7>
- Alù, F., Orticoni, A., Judica, E., Cotelli, M., Rossini, P. M., Miraglia, F., & Vecchio, F. (2021). Entropy modulation of electroencephalographic signals in physiological aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 196, 111472. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111472>
- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N. L., Mortimer, J., Crimmins, E., Johansson, B., & Gatz, M. (2005). Complexity of Work and Risk of Alzheimer's Disease: A Population-Based Study of Swedish Twins. *The Journals of Gerontology: Series B*, 60(5), P251-P258. <https://doi.org/10.1093/geronb/60.5.P251>
- Ansari, M., Epelbaum, S., Bassignana, G., Bône, A., Bottani, S., Cattai, T., Couronné, R., Faouzi, J., Koval, I., Louis, M., Thibaut-Sutre, E., Wen, J., Wild, A., Burgos, N., Dormont, D., Colliot, O., & Durrleman, S. (2021). Predicting the progression of mild cognitive impairment using machine learning: A systematic, quantitative and critical review. *Medical Image Analysis*, 67, 101848. <https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101848>
- Anstey, K. J., Ashby-Mitchell, K., & Peters, R. (2017). Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(1), 215-228. <https://doi.org/10.3233/JAD-160826>
- Antonioni, A., Raho, E. M., Lopriore, P., Pace, A. P., Latino, R. R., Assogna, M., Mancuso, M., Gragnaniello, D., Granieri, E., Pugliatti, M., Di Lorenzo, F., & Koch, G. (2023). Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), Article 14. <https://doi.org/10.3390/ijms241411732>
- Arakaki, X., Hung, S.-M., Rochart, R., Fonteh, A. N., & Harrington, M. G. (2022). Alpha desynchronization during Stroop test unmasks cognitively healthy individuals with abnormal CSF Amyloid/Tau. *Neurobiology of Aging*, 112, 87-101. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.11.009>
- Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H.-Y., Ahima, R. S., Craft, S., Gandy, S., Buettner, C., Stoeckel, L. E., Holtzman, D. M., & Nathan, D. M. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, 14(3), 168-181. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.185>
- Arntsen, A. F. T., Datta, D., Tredici, K. D., & Braak, H. (2021). Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 17(1), 115-124. <https://doi.org/10.1002/alz.12192>
- Arruda, J. E., McInnis, M. C., & Steele, J. (2020). The flash visual evoked potential-P2 and the detection of amnesic mild cognitive impairment: A review of empirical literature. *International Journal of Psychophysiology*, 155, 162-167. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.05.012>

- Asaumi, Y., Morita, K., Nakashima, Y., Muraoka, A., & Uchimura, N. (2014). Evaluation of P300 components for emotion-loaded visual event-related potential in elderly subjects, including those with dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(7), 558-567. <https://doi.org/10.1111/pcn.12162>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *NeuroImage*, 26(3), 839-851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Ashford, J. W., Coburn, K. L., Rose, T. L., & Bayley, P. J. (2011). P300 Energy Loss in Aging and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(s3), 229-238. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-0061>
- Ashton, N. J., Janelidze, S., Mattsson-Carlgen, N., Binette, A. P., Strandberg, O., Brum, W. S., Karikari, T. K., González-Ortiz, F., Di Molfetta, G., Meda, F. J., Jonaitis, E. M., Kosciak, R. L., Cody, K., Betthausen, T. J., Li, Y., Vanmechelen, E., Palmqvist, S., Stomrud, E., Bateman, R. J., ... Hansson, O. (2022). Differential roles of A β 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring. *Nature Medicine*, 28(12), 2555-2562. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02074-w>
- Ashton, N. J., Keshavan, A., Brum, W. S., Andreasson, U., Arslan, B., Driescher, M., Barghorn, S., Vanbrabant, J., Lambrechts, C., Van Loo, M., Stoops, E., Iyengar, S., Ji, H., Xu, X., Forrest-Hay, A., Zhang, B., Luo, Y., Jeromin, A., Vandijck, M., ... Zetterberg, H. (2025). The Alzheimer's Association Global Biomarker Standardization Consortium (GBSC) plasma phospho-tau Round Robin study. *Alzheimer's & Dementia*, 21(2), e14508. <https://doi.org/10.1002/alz.14508>
- Ashton, N. J., Pascoal, T. A., Karikari, T. K., Benedet, A. L., Lantero-Rodriguez, J., Brinkmalm, G., Snellman, A., Schöll, M., Troakes, C., Hye, A., Gauthier, S., Vanmechelen, E., Zetterberg, H., Rosa-Neto, P., & Blennow, K. (2021). Plasma p-tau231: A new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathologica*, 141(5), 709-724. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6>
- Asthana, A., Tripathi, S., & Agarwal, R. (2024). Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs as a Protective Factor in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology India*, 72(6), 1144. https://doi.org/10.4103/ni.ni_1073_22
- Attems, J., & Jellinger, K. A. (2014). The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease—Lessons from pathology. *BMC Medicine*, 12(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0206-2>
- Avena, A., Coelli, S., Ferrara, R., Cerutti, S., Priori, A., & Bianchi, A. M. (2023). Entropy and fractal analysis of brain-related neurophysiological signals in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Neural Engineering*, 20(5), 051001. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acf8fa>
- Aydore, S., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2013). A Note on the Phase Locking Value and its Properties. *NeuroImage*, 74, 231-244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.02.008>
- Babiloni, C., Arakaki, X., Azami, H., Bennys, K., Blinowska, K., Bonanni, L., Bujan, A., Carrillo, M. C., Cichocki, A., de Frutos-Lucas, J., Del Percio, C., Dubois, B., Edelmayer, R., Egan, G., Epelbaum, S., Escudero, J., Evans, A., Farina, F., Fargo, K., ... Guntekin, B. (2021). Measures of resting state EEG rhythms for clinical trials in Alzheimer's disease: Recommendations of an expert panel. *Alzheimer's & Dementia*, 17(9), 1528-1553. <https://doi.org/10.1002/alz.12311>
- Babiloni, C., Arakaki, X., Baez, S., Barry, R. J., Benussi, A., Blinowska, K., Bonanni, L., Borroni, B., Bayard, J. B., Bruno, G., Cacciotti, A., Carducci, F., Carino, J., Carpi, M., Conte, A., Cruzat, J., D'Antonio, F., Della Penna, S., Del Percio, C., ... Kamondi, A. (2025). Alpha rhythm and Alzheimer's disease: Has Hans Berger's dream come true? *Clinical Neurophysiology*, 172, 33-50. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2025.02.256>
- Babiloni, C., Benussi, L., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., Ferri, R., Frisoni, G., Ghidoni, R., Miniussi, C., Rodriguez, G., Romani, G. L., Squitti, R., Ventriglia, M. C., & Rossini, P. M. (2006). Apolipoprotein E and alpha brain rhythms in mild cognitive impairment: A multicentric Electroencephalogram study. *Annals of Neurology*, 59(2), 323-334. <https://doi.org/10.1002/ana.20724>
- Babiloni, C., Blinowska, K., Bonanni, L., Cichocki, A., De Haan, W., Del Percio, C., Dubois, B., Escudero, J., Fernández, A., Frisoni, G., Guntekin, B., Hajos, M., Hampel, H., Ifeachor, E., Kilborn, K., Kumar, S., Johnsen, K., Johannsson, M., Jeong, J., ... Randall, F. (2020). What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: A window into the synchronization and connectivity of brain neurons. *Neurobiology of Aging*, 85, 58-73. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.008>
- Babiloni, C., Carducci, F., Lizio, R., Vecchio, F., Baglieri, A., Bernardini, S., Cavado, E., Bozzao, A., Buttinelli, C., Esposito, F., Giubilei, F., Guizzaro, A., Marino, S., Montella, P., Quattrocchi, C. C., Redolfi, A., Soricelli, A., Tedeschi, G., Ferri, R., ... Frisoni, G. B. (2013). Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 34(6), 1427-1446. <https://doi.org/10.1002/hbm.22005>
- Babiloni, C., Del Percio, C., Caroli, A., Salvatore, E., Nicolai, E., Marzano, N., Lizio, R., Cavado, E., Landau, S., Chen, K., Jagust, W., Reiman, E., Tedeschi, G., Montella, P., De Stefano, M., Gesualdo, L., Frisoni, G. B., & Soricelli, A. (2016). Cortical sources of resting state EEG rhythms are related to brain hypometabolism in subjects with Alzheimer's disease: An EEG-PET study. *Neurobiology of Aging*, 48, 122-134. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.021>
- Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Noce, G., Lopez, S., Soricelli, A., Ferri, R., Nobili, F., Arnaldi, D., Famà, F., Aarsland, D., Orzi, F., Buttinelli, C., Giubilei, F., Onofri, M., Stocchi, F., Stirpe, P., Fuhr, P., Gschwandtner, U., ... Bonanni, L. (2018). Abnormalities of resting-state functional cortical connectivity in patients with dementia due to Alzheimer's and Lewy body diseases: An EEG study. *Neurobiology of Aging*, 65, 18-40. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.023>
- Babiloni, C., Del Percio, C., Lizio, R., Noce, G., Lopez, S., Soricelli, A., Ferri, R., Pascarelli, M. T., Catania, V., Nobili, F., Arnaldi, D., Famà, F., Orzi, F., Buttinelli, C., Giubilei, F., Bonanni, L., Franciotti, R., Onofri, M., Stirpe, P., ... Stocchi, F. (2018). Functional cortical source connectivity of resting state electroencephalographic alpha rhythms shows similar abnormalities in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Clinical Neurophysiology*, 129(4), 766-782. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.009>
- Babiloni, C., Ferri, R., Binetti, G., Vecchio, F., Frisoni, G. B., Lanuzza, B., Miniussi, C., Nobili, F., Rodriguez, G., Rundo, F., Cassarino, A., Infarinato, F., Cassetta, E., Salinari, S., Eusebi, F., & Rossini, P. M. (2009). Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. *Neurobiology of Aging*, 30(1), 93-102. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.007>
- Babiloni, C., Frisoni, G. B., Pievani, M., Vecchio, F., Lizio, R., Buttigione, M., Geroldi, C., Fracassi, C., Eusebi, F., Ferri, R., & Rossini, P. M. (2009). Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *NeuroImage*, 44(1), 123-135. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.005>

- Babiloni, C., Frisoni, G., Steriade, M., Bresciani, L., Binetti, G., Del Percio, C., Geroldi, C., Miniussi, C., Nobili, F., Rodriguez, G., Zappasodi, F., Carfagna, T., & M. Rossini, P. (2006). Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 117(5), 1113-1129. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.01.020>
- Babiloni, C., Frisoni, G., Vecchio, F., Lizio, R., Pievani, M., Geroldi, C., Fracassi, C., Vernieri, F., Ursini, F., Rodriguez, G., Nobili, F., Salinari, S., Van Dijkman, S., Ferri, R., & Rossini, P. M. (2009). Global Functional Coupling of Resting EEG Rhythms is Abnormal in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Psychophysiology*, 23(4), 224-234. <https://doi.org/10.1027/0269-8803.23.4.224>
- Babiloni, C., Lizio, R., Carducci, F., Vecchio, F., Redolfi, A., Marino, S., Tedeschi, G., Montella, P., Guizzaro, A., Esposito, F., Bozzao, A., Giubilei, F., Orzi, F., Quattrocchi, C. C., Soricelli, A., Salvatore, E., Baglieri, A., Bramanti, P., Cavedo, E., ... Frisoni, G. B. (2011). Resting State Cortical Electroencephalographic Rhythms and White Matter Vascular Lesions in Subjects with Alzheimer's Disease: An Italian Multicenter Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(2), 331-346. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101710>
- Babiloni, C., Triggiani, A. I., Lizio, R., Cordone, S., Tattoli, G., Bevilacqua, V., Soricelli, A., Ferri, R., Nobili, F., Gesualdo, L., Millán-Calenti, J. C., Buján, A., Tortelli, R., Cardinali, V., Barulli, M. R., Giannini, A., Spagnolo, P., Armenise, S., Buena, G., ... del Percio, C. (2016). Classification of Single Normal and Alzheimer's Disease Individuals from Cortical Sources of Resting State EEG Rhythms. *Frontiers in Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00047>
- Badhwar, A., 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 & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 8, 73-85. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.03.007>
- Bae, H., Kang, M. J., Ha, S.-W., Jeong, D.-E., Lee, K., Lim, S., Min, J.-Y., & Min, K.-B. (2023). Association of plasma amyloid- β oligomerization with theta/beta ratio in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1291881>
- Bagattini, C., Mazza, V., Panizza, L., Ferrari, C., Bonomini, C., & Brignani, D. (2017). Neural Dynamics of Multiple Object Processing in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Future Early Diagnostic Biomarkers? *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(2), 643-654. <https://doi.org/10.3233/JAD-161274>
- Bajo, R., Castellanos, N. P., Cuesta, P., Aurteneixe, S., Garcia-Prieto, J., Gil-Gregorio, P., del-Pozo, F., & Maestu, F. (2012). Differential Patterns of Connectivity in Progressive Mild Cognitive Impairment. *Brain Connectivity*, 2(1), 21-24. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0069>
- Bajo, R., Castellanos, N. P., López, M. E., Ruiz, J. M., Montejo, P., Montenegro, M., Llanero, M., Gil, P., Yubero, R., Baykova, E., Paul, N., Aurteneixe, S., Del Pozo, F., & Maestu, F. (2012). Early dysfunction of functional connectivity in healthy elderly with subjective memory complaints. *AGE*, 34(2), 497-506. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9241-5>
- Bajo, R., Maestú, F., Nevado, A., Sancho, M., Gutiérrez, R., Campo, P., Castellanos, N. P., Gil, P., Moratti, S., Pereda, E., & del-Pozo, F. (2010). Functional Connectivity in Mild Cognitive Impairment During a Memory Task: Implications for the Disconnection Hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(1), 183-193. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100177>
- Baker, A. P., Brookes, M. J., Rezek, I. A., Smith, S. M., Behrens, T., Probert Smith, P. J., & Woolrich, M. (2014). Fast transient networks in spontaneous human brain activity. *eLife*, 3, e01867. <https://doi.org/10.7554/eLife.01867>
- Barne, L. C., de Lange, F. P., & Cravo, A. M. (2020). Prestimulus alpha power is related to the strength of stimulus representation. *Cortex*, 132, 250-257. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.08.017>
- Barnes, D. E., Yaffe, K., Byers, A. L., McCormick, M., Schaefer, C., & Whitmer, R. A. (2012). Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia: Differential Effects for Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Archives of General Psychiatry*, 69(5), 493-498. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481>
- Başar, E., Güntekin, B., Tülay, E., & Yener, G. G. (2010). Evoked and event related coherence of Alzheimer patients manifest differential differentiation of sensory-cognitive networks. *Brain Research*, 1357, 79-90. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.08.054>
- Bateman, R. J., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., Cairns, N. J., Xie, X., Blazey, T. M., Holtzman, D. M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P. S., Ghetti, B., Klunk, W. E., McDade, E., ... Morris, J. C. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 367(9), 795-804. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202753>
- Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., & Kukull, W. (2012). Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(4), 266-273. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31824b211b>
- Becker, E., Rios, C. L. O., Lahmann, C., Rücker, G., Bauer, J., & Boeker, M. (2018). Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 213(5), 654-660. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.173>
- Behl, C. (2024). In 2024, the amyloid-cascade-hypothesis still remains a working hypothesis, no less but certainly no more. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1459224>
- Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I. E., Kleindam, L., Moreno-Grau, S., Amin, N., Naj, A. C., Campos-Martin, R., Grenier-Boley, B., Andrade, V., Holmans, P. A., Boland, A., Damotte, V., van der Lee, S. J., Costa, M. R., Kuulasmaa, T., Yang, Q., de Rojas, I., Bis, J. C., ... Lambert, J.-C. (2022). New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nature Genetics*, 54(4), 412-436. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z>
- Bennys, K., Portet, F., Touchon, J., & Rondouin, G. (2007). *Diagnostic Value of Event-Related Evoked Potentials N200...*. *Journal of Clinical Neurophysiology*. https://journals.lww.com/clinicalneurophys/abstract/2007/10000/diagnostic_value_of_event_related_evoked.6.aspx
- Bennys, K., Rondouin, G., Benattar, E., Gabelle, A., & Touchon, J. (2011). Can Event-Related Potential Predict the Progression of Mild Cognitive Impairment? *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28(6), 625. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31823cc2d3>
- Berendse, H. W., Verbunt, J. P. A., Scheltens, P., van Dijk, B. W., & Jonkman, E. J. (2000). Magnetoencephalographic analysis of cortical activity in Alzheimer's disease: A pilot study. *Clinical Neurophysiology*, 111(4), 604-612. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00309-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00309-0)
- Bergamino, M., Keeling, E. G., Walsh, R. R., & Stokes, A. M. (2021). Systematic Assessment of the Impact of DTI Methodology on Fractional Anisotropy Measures in Alzheimer's Disease. *Tomography*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/tomography7010003>

- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527-570.
- Berrios, G. E. (1987). Dementia during the seventeenth and eighteenth centuries: A conceptual history. *Psychological Medicine*, 17(4), 829-837. <https://doi.org/10.1017/S0033291700000623>
- Besga, A., Ortiz, L., Fernández, A., Maestu, F., Arrazola, J., Gil-Gregorio, P., Fuentes, M., & Ortiz, T. (2010). Structural and Functional Patterns in Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 24(1), 1. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181aba730>
- Bhat, R., Crowe, E. P., Bitto, A., Moh, M., Katsetos, C. D., Garcia, F. U., Johnson, F. B., Trojanowski, J. Q., Sell, C., & Torres, C. (2012). Astrocyte Senescence as a Component of Alzheimer's Disease. *PLOS ONE*, 7(9), e45069. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045069>
- Birba, A., Fittipaldi, S., Cediél Escobar, J. C., Gonzalez Campo, C., Legaz, A., Galiani, A., Díaz Rivera, M. N., Martorell Caro, M., Alifano, F., Piña-Escudero, S. D., Cardona, J. F., Neely, A., Forno, G., Carpinella, M., Slachevsky, A., Serrano, C., Sedeño, L., Ibáñez, A., & García, A. M. (2022). Multimodal neurocognitive markers of naturalistic discourse typify diverse neurodegenerative diseases. *Cerebral Cortex*, 32(16), 3377-3391. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab421>
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., Sol, J. M., & Peña-Casanova, J. (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39(11), 1150-1157. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00055-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00055-0)
- Blinowska, K. J., Rakowski, F., Kaminski, M., De Vico Fallani, F., Del Percio, C., Lizio, R., & Babiloni, C. (2017). Functional and effective brain connectivity for discrimination between Alzheimer's patients and healthy individuals: A study on resting state EEG rhythms. *Clinical Neurophysiology*, 128(4), 667-680. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.002>
- Bloom, G. S. (2014). Amyloid- β and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis. *JAMA Neurology*, 71(4), 505-508. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>
- Bonanni, L., Moretti, D., Benussi, A., Ferri, L., Russo, M., Carrarini, C., Barbone, F., Arnaldi, D., Falasca, N. W., Koch, G., Cagnin, A., Nobili, F., Babiloni, C., Borroni, B., Padovani, A., Onofri, M., Franciotti, R., & the FTD Italian study group-SINDEM. (2021). Hyperconnectivity in Dementia Is Early and Focal and Wanes with Progression. *Cerebral Cortex*, 31(1), 97-105. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa209>
- Bookheimer, S., & Burggren, A. (2009). APOE-4 Genotype and Neurophysiological Vulnerability to Alzheimer's and Cognitive Aging. *Annual review of clinical psychology*, 5, 343-362. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.032408.153625>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 70(11), 960-969. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318232a379>
- Brandon, J. A., Farmer, B. C., Williams, H. C., & Johnson, L. A. (2018). APOE and Alzheimer's Disease: Neuroimaging of Metabolic and Cerebrovascular Dysfunction. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00180>
- Brennan, E. B. (2024). "I" versus "the author": The power of first-person voice when writing about science. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(22), e2316966121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2316966121>
- Brenner, R. P., Ulrich, R. F., Spiker, D. G., Sciallasi, R. J., Reynolds, C. F., Marin, R. S., & Boller, F. (1986). Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 64(6), 483-492. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90184-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90184-7)
- Bright, F., Werry, E. L., Dobson-Stone, C., Piguet, O., Ittner, L. M., Halliday, G. M., Hodges, J. R., Kiernan, M. C., Loy, C. T., Kassiou, M., & Kril, J. J. (2019). Neuroinflammation in frontotemporal dementia. *Nature Reviews Neurology*, 15, 540-555. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0231-z>
- Brookes, M. J., Hale, J. R., Zumer, J. M., Stevenson, C. M., Francis, S. T., Barnes, G. R., Owen, J. P., Morris, P. G., & Nagarajan, S. S. (2011). Measuring functional connectivity using MEG: Methodology and comparison with fMRI. *Neuroimage*, 56(3), 1082-1104. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.054>
- Broster, L. S., Jenkins, S. L., Holmes, S. D., Edwards, M. G., Jicha, G. A., & Jiang, Y. (2018). Electrophysiological repetition effects in persons with mild cognitive impairment depend upon working memory demand. *Neuropsychologia*, 117, 13-25. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.05.001>
- Bruns, A., Eckhorn, R., Jokeit, H., & Ebner, A. (2000). Amplitude envelope correlation detects coupling among incoherent brain signals. *Neuroreport*, 11, 1509-1514. <https://doi.org/10.1097/00001756-200005150-00028>
- Bubu, O. M., Brannick, M., Mortimer, J., Umasabor-Bubu, O., Sebastião, Y. V., Wen, Y., Schwartz, S., Borenstein, A. R., Wu, Y., Morgan, D., & Anderson, W. M. (2017). Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*, 40(1). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw032>
- Buldú, J. M., Bajo, R., Maestú, F., Castellanos, N., Leyva, I., Gil, P., Sendiña-Nadal, I., Almendral, J. A., Nevado, A., del-Pozo, F., & Boccaletti, S. (2011). Reorganization of Functional Networks in Mild Cognitive Impairment. *PLOS ONE*, 6(5), e19584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019584>
- Burd, S. G., Lebedeva, A. V., Rubleva, Yu. V., Pantina, N. V., Efimenko, A. P., & Kovaleva, I. I. (2024). EEG Changes in Patients with Alzheimer's Disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 54(6), 866-869. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01687-7>
- Buscema, M., Grossi, E., Capriotti, M., Babiloni, C., & Rossini, P. (2010). *The I.F.A.S.T. Model Allows the Prediction of Conversion to Alzheimer Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment with High Degree of Accuracy* [Text]. Bentham Science Publishers. <https://doi.org/10.2174/156720510790691137>
- Busche, M. A., Chen, X., Henning, H. A., Reichwald, J., Staufenbiel, M., Sakmann, B., & Konnerth, A. (2012). Critical role of soluble amyloid- β for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(22), 8740-8745. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206171109>
- Bussian, T. J., Aziz, A., Meyer, C. F., Swenson, B. L., van Deursen, J. M., & Baker, D. J. (2018). Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature*, 562(7728), 578-582. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0543-y>
- Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(3), 148-160. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0132-6>
- Buzi, G., Fornari, C., Perinelli, A., & Mazza, V. (2023). Functional connectivity changes in mild cognitive impairment: A meta-analysis of M/EEG studies. *Clinical Neurophysiology*, 156, 183-195. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.10.011>

- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(6), 407-420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science*, 304(5679), 1926-1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Cabrera DeBuc, D., Gaca-Wysocka, M., Grzybowski, A., & Kanclerz, P. (2019). Identification of Retinal Biomarkers in Alzheimer's Disease Using Optical Coherence Tomography: Recent Insights, Challenges, and Opportunities. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 996. <https://doi.org/10.3390/jcm8070996>
- Cacciotti, A., Pappalettera, C., Miraglia, F., Rossini, P. M., & Vecchio, F. (2024). EEG entropy insights in the context of physiological aging and Alzheimer's and Parkinson's diseases: A comprehensive review. *GeroScience*, 46(6), 5537-5557. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01185-1>
- Cai, J., Liu, Y., & Fan, H. (2025). Review on pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Developmental Dynamics*, 254(4), 296-309. <https://doi.org/10.1002/dvdy.762>
- Cai, L., Wei, X., Wang, J., Yu, H., Deng, B., & Wang, R. (2018). Reconstruction of functional brain network in Alzheimer's disease via cross-frequency phase synchronization. *Neurocomputing*, 314, 490-500. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2018.07.019>
- Calvin-Dunn, K. N., Mcneela, A., Leisgang Osse, A., Bhasin, G., Ridenour, M., Kinney, J. W., & Hyman, J. M. (2025). Electrophysiological insights into Alzheimer's disease: A review of human and animal studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 169, 105987. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105987>
- Calvo, F., Karras, B. T., Phillips, R., Kimball, A. M., & Wolf, F. (2003). Diagnoses, syndromes, and diseases: A knowledge representation problem. *AMIA ... Annual Symposium Proceedings. AMIA Symposium*, 2003, 802.
- Cancelli, I., Cadore, I. P., Merlino, G., Valentinis, L., Moratti, U., Bergonzi, P., Gigli, G. L., & Valente, M. (2006). Sensory Gating Deficit Assessed by P50/Pb Middle Latency Event Related Potential in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(5), 421. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000218991.99714.ee>
- Cantero, J. L., Atienza, M., Cruz-Vadell, A., Suarez-Gonzalez, A., & Gil-Neciga, E. (2009). Increased synchronization and decreased neural complexity underlie thalamocortical oscillatory dynamics in mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 46(4), 938-948. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.018>
- Cantero, J. L., Atienza, M., Gomez-Herrero, G., Cruz-Vadell, A., Gil-Neciga, E., Rodriguez-Romero, R., & Garcia-Solis, D. (2009). Functional integrity of thalamocortical circuits differentiates normal aging from mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping*, 30(12), 3944-3957. <https://doi.org/10.1002/hbm.20819>
- Canuet, L., Pusil, S., López, M. E., Bajo, R., Pineda-Pardo, J. Á., Cuesta, P., Gálvez, G., Gaztelu, J. M., Lourido, D., García-Ribas, G., & Maestú, F. (2015). Network Disruption and Cerebrospinal Fluid Amyloid-Beta and Phospho-Tau Levels in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Neuroscience*, 35(28), 10325-10330. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0704-15.2015>
- Canuet, L., Tellado, I., Couceiro, V., Fraile, C., Fernandez-Novoa, L., Ishii, R., Takeda, M., & Cacabelos, R. (2012). Resting-State Network Disruption and APOE Genotype in Alzheimer's Disease: A lagged Functional Connectivity Study. *PLOS ONE*, 7(9), e46289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046289>
- Carrarini, C., Nardulli, C., Titti, L., Iodice, F., Miraglia, F., Vecchio, F., & Rossini, P. M. (2024). Neuropsychological and electrophysiological measurements for diagnosis and prediction of dementia: A review on Machine Learning approach. *Ageing Research Reviews*, 100, 102417. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102417>
- Carrasco-Gómez, M., García-Colomo, A., Nebreda, A., Bruña, R., Santos, A., & Maestú, F. (2025). Dynamic functional connectivity is modulated by the amount of p-Tau231 in blood in cognitively intact participants. *Clinical Neurophysiology*, 2110751. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2025.2110751>
- Casagrande, C. C., Rempe, M. P., Springer, S. D., & Wilson, T. W. (2023). Comprehensive review of task-based neuroimaging studies of cognitive deficits in Alzheimer's disease using electrophysiological methods. *Ageing Research Reviews*, 88, 101950. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101950>
- Cataldo, J. K., Prochaska, J. J., & Glantz, S. A. (2010). Cigarette Smoking is a Risk Factor for Alzheimer's Disease: An Analysis Controlling for Tobacco Industry Affiliation. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(2), 465-480. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1240>
- Cecchetti, G., Agosta, F., Basaia, S., Cividini, C., Cursi, M., Santangelo, R., Caso, F., Minicucci, F., Magnani, G., & Filippi, M. (2021). Resting-state electroencephalographic biomarkers of Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 31, 102711. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102711>
- Cecchetti, G., Agosta, F., Canu, E., Basaia, S., Barbieri, A., Cardamone, R., Bernasconi, M. P., Castelnovo, V., Cividini, C., Cursi, M., Vabanesi, M., Impellizzeri, M., Lazzarin, S. M., Fanelli, G. F., Minicucci, F., Giacalone, G., Falini, A., Calautano, M., Rovere-Querini, P., ... Filippi, M. (2022). Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: A 10-month study. *Journal of Neurology*, 269(7), 3400-3412. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11047-5>
- Cenini, G., & Voos, W. (2019). Mitochondria as Potential Targets in Alzheimer Disease Therapy: An Update. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00902>
- Cespón, J., Galdo-Álvarez, S., & Díaz, F. (2013). Electrophysiological Correlates of Amnesic Mild Cognitive Impairment in a Simon Task. *PLOS ONE*, 8(12), e81506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081506>
- Cespón, J., Galdo-Álvarez, S., & Díaz, F. (2015). Inhibition deficit in the spatial tendency of the response in multiple-domain amnesic mild cognitive impairment. An event-related potential study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00068>
- Cespón, J., Galdo-Álvarez, S., & Díaz, F. (2018). Event-Related Potentials Reveal Altered Executive Control Activity in Healthy Elderly With Subjective Memory Complaints. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00445>
- Cespón, J., Galdo-Álvarez, S., Pereiro, A. X., & Díaz, F. (2015). Differences between Mild Cognitive Impairment Subtypes as Indicated by Event-Related Potential Correlates of Cognitive and Motor Processes in a Simon Task. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(2), 631-647. <https://doi.org/10.3233/JAD-132774>
- Chan, H.-L., Chu, J.-H., Fung, H.-C., Tsai, Y.-T., Meng, L.-F., Huang, C.-C., Hsu, W.-C., Chao, P.-K., Wang, J.-J., Lee, J.-D., Wai, Y.-Y., & Tsai, M.-T. (2013). Brain connectivity of patients with Alzheimer's disease by coherence and cross mutual information of electroencephalograms during photic stimulation. *Medical Engineering & Physics*, 35(2), 241-252. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.10.005>
- Chandra, S., Sisodia, S. S., & Vassar, R. J. (2023). The gut microbiome in Alzheimer's disease: What we know and what remains to be explored. *Molecular Neurodegeneration*, 18(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00595-7>

- Chandrashekar, D. V., Steinberg, R. A., Han, D., & Sumbria, R. K. (2023). Alcohol as a Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease—Evidence from Experimental Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/ijms24119492>
- Chang, Y.-S., Chen, H.-L., Hsu, C.-Y., Tang, S.-H., & Liu, C.-K. (2014). Parallel Improvement of Cognitive Functions and P300 Latency Following Donepezil Treatment in Patients With Alzheimer's Disease: A Case–Control Study. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 31(1), 81. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000436899.48243.5e>
- Chaves-Coira, I., García-Magro, N., Zagarra-Valdivia, J., Torres-Alemán, I., & Núñez, Á. (2023). Cognitive Deficits in Aging Related to Changes in Basal Forebrain Neuronal Activity. *Cells*, 12(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/cells12111477>
- Chen, L., Zhou, Y., Liu, L., Zhang, X., Zhang, H., & Liu, S. (2015). Cortical event-related potentials in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Journal of the Neurological Sciences*, 359(1), 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.040>
- Chen, Q., Wang, Q., Zhu, J., Xiao, Q., & Zhang, L. (2018). Reactive oxygen species: Key regulators in vascular health and diseases. *British Journal of Pharmacology*, 175(8), 1279-1292. <https://doi.org/10.1111/bph.13828>
- Chen, S., Zhang, C., Yang, H., Peng, L., Xie, H., Lv, Z., & Hou, Z.-G. (2024). A Multi-Modal Classification Method for Early Diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Using Three Paradigms With Various Task Difficulties. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 32, 1477-1486. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2024.3379891>
- Chen, Y., He, H., Xu, P., Wang, J., Qiu, Y., Feng, W., Luo, Y., Hu, L., & Guan, Q. (2020). The Weakened Relationship Between Prestimulus Alpha Oscillations and Response Time in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00048>
- Cheng, P.-J., & Pai, M.-C. (2010). Dissociation between recognition of familiar scenes and of faces in patients with very mild Alzheimer disease: An event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 121(9), 1519-1525. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.03.033>
- Cho, S., van Es, M., Woolrich, M., & Gohil, C. (2024). Comparison between EEG and MEG of static and dynamic resting-state networks. *Human Brain Mapping*, 45(13), e70018. <https://doi.org/10.1002/hbm.70018>
- Choi, A. M. K., Ryter, S. W., & Levine, B. (2013). Autophagy in Human Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, 368(7), 651-662. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1205406>
- Choi, J., Ku, B., Doan, D. N. T., Park, J., Cha, W., Kim, J. U., & Lee, K. H. (2023). Prefrontal EEG slowing, synchronization, and ERP peak latency in association with predementia stages of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1131857>
- Cid-Fernández, S., Lindín, M., & Díaz, F. (2014). Effects of Amnesic Mild Cognitive Impairment on N2 and P3 Go/NoGo ERP Components. *Journal of Alzheimer's Disease*, 38(2), 295-306. <https://doi.org/10.3233/JAD-130677>
- Cintra, M. T. G., Ávila, R. T., Soares, T. O., Cunha, L. C. M., Silveira, K. D., de Moraes, E. N., Simas, K. R., Fernandes, R. B., Gonçalves, D. U., de Rezende, N. A., & Bicalho, M. A. C. (2018). Increased N200 and P300 latencies in cognitively impaired elderly carrying ApoE ϵ -4 allele. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(2), e221-e227. <https://doi.org/10.1002/gps.4773>
- Cipriani, G. E., Molfese, S., Giovannelli, F., Güntekin, B., Vitali, N., Marcato, R., & Amanzio, M. (2025). Executive control from healthy ageing to cognitive impairment: A systematic review of stroop and simon effects using psychophysiological and imaging techniques. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 172, 106121. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106121>
- Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Schneider, J. A., Arora, A., Carpenter, A. P., Flitner, M. L., Joshi, A. D., Krautkramer, M. J., Lu, M., Mintun, M. A., & Skovronsky, D. M. (2012). Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: A prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 11(8), 669-678. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70142-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70142-4)
- Claus, J. J., Ongerboer de Visser, B. W., Bour, L. J., Walstra, G. J. M., Hijdra, A., Verbeeten Jr., B., van Royen, E. A., Kwa, V. I. H., & van Gool, W. A. (2000). Determinants of Quantitative Spectral Electroencephalography in Early Alzheimer's Disease: Cognitive Function, Regional Cerebral Blood Flow, and Computed Tomography. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11(2), 81-89. <https://doi.org/10.1159/000017219>
- Coben, L. A., Danziger, W. L., & Berg, L. (1983). Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 372-380. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90124-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90124-4)
- Coben, L. A., Danziger, W., & Storandt, M. (1985). A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: Changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 61(2), 101-112. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(85\)91048-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)91048-X)
- Cohen, D. (1968). Magnetoencephalography: Evidence of Magnetic Fields Produced by Alpha-Rhythm Currents. *Science*, 161(3843), 784-786. <https://doi.org/10.1126/science.161.3843.784>
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice*. MIT Press.
- Cohen, M. X. (2019). A better way to define and describe Morlet wavelets for time-frequency analysis. *NeuroImage*, 199, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.048>
- Colom-Cadena, M., Spires-Jones, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Caggiano, A., DeKosky, S. T., Fillit, H., Harrison, J. E., Schneider, L. S., Scheltens, P., de Haan, W., Grundman, M., van Dyck, C. H., Izzo, N. J., Catalano, S. M., & the Synaptic Health Endpoints Working Group. (2020). The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00588-4>
- Cope, Z. A., Murai, T., & Sukoff Rizzo, S. J. (2022). Emerging Electroencephalographic Biomarkers to Improve Preclinical to Clinical Translation in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.805063>
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families. *Science*, 261(5123), 921-923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>
- Coskun, P., Wyrembak, J., Schriener, S. E., Chen, H.-W., Marciniack, C., LaFerla, F., & Wallace, D. C. (2012). A mitochondrial etiology of Alzheimer and Parkinson disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1820(5), 553-564. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.08.008>

- Costanzo, M., Cutrona, C., Leodori, G., Malimpensa, L., D'antonio, F., Conte, A., & Belvisi, D. (2024). Exploring easily accessible neurophysiological biomarkers for predicting Alzheimer's disease progression: A systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 16(1), 244. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01607-4>
- Crook-Rumsey, M., Howard, C. J., Doborjeh, Z., Doborjeh, M., Ramos, J. I. E., Kasabov, N., & Sumich, A. (2023). Spatiotemporal EEG Dynamics of Prospective Memory in Ageing and Mild Cognitive Impairment. *Cognitive Computation*, 15(4), 1273-1299. <https://doi.org/10.1007/s12559-022-10075-7>
- Crowe, M., Andel, R., Pedersen, N. L., Johansson, B., & Gatz, M. (2003). Does Participation in Leisure Activities Lead to Reduced Risk of Alzheimer's Disease? A Prospective Study of Swedish Twins. *The Journals of Gerontology: Series B*, 58(5), P249-P255. <https://doi.org/10.1093/geronb/58.5.P249>
- Cuesta, P., Barabash, A., Aurteneixe, S., Garcés, P., López, M. E., Bajo, R., Llanero-Luque, M., Ancín, I., Cabranes, J. A., Marcos, A., Sancho, M., Nakamura, A., Maestú, F., & Fernandez, A. (2015). Source Analysis of Spontaneous Magnetoencephalographic Activity in Healthy Aging and Mild Cognitive Impairment: Influence of Apolipoprotein E Polymorphism. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(1), 259-273. <https://doi.org/10.3233/JAD-140633>
- Cuesta, P., Garcés, P., Castellanos, N. P., López, M. E., Aurteneixe, S., Bajo, R., Pineda-Pardo, J. A., Bruña, R., Marín, A. G., Delgado, M., Barabash, A., Ancín, I., Cabranes, J. A., Fernandez, A., del Pozo, F., Sancho, M., Marcos, A., Nakamura, A., & Maestú, F. (2015). Influence of the APOE ϵ 4 Allele and Mild Cognitive Impairment Diagnosis in the Disruption of the MEG Resting State Functional Connectivity in Sources Space. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(2), 493-505. <https://doi.org/10.3233/JAD-141872>
- Cupples, L. A., Farrer, L. A., Sadovnick, A. D., Relkin, N., Whitehouse, P., & Green, R. C. (2004). Estimating risk curves for first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: The REVEAL study. *Genetics in Medicine*, 6(4), 192-196. <https://doi.org/10.1097/01.GIM.0000132679.92238.58>
- Das, A., Mandel, A., Shitara, H., Popa, T., Horovitz, S. G., Hallett, M., & Thirugnanasambandam, N. (2022). Evaluating interhemispheric connectivity during midline object recognition using EEG. *PLOS ONE*, 17(8), e0270949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270949>
- Das, H., Sarkar, S., Paidi, R. K., & Biswas, S. C. (2021). Subtle genomic DNA damage induces intraneuronal production of amyloid- β (1-42) by increasing β -secretase activity. *The FASEB Journal*, 35(5), e21569. <https://doi.org/10.1096/fj.202002324R>
- Dauwels, J., Vialatte, F., Musha, T., & Cichocki, A. (2010). A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *NeuroImage*, 49(1), 668-693. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.056>
- David, M., & Malhotra, P. A. (2022). New approaches for the quantification and targeting of noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(4), 582-596. <https://doi.org/10.1002/acn3.51539>
- David, O., Kilner, J. M., & Friston, K. J. (2006). Mechanisms of evoked and induced responses in MEG/EEG. *NeuroImage*, 31(4), 1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.034>
- de la Fuente, J., Grotzinger, A. D., Marioni, R. E., Nivard, M. G., & Tucker-Drob, E. M. (2022). Integrated analysis of direct and proxy genome wide association studies highlights polygenicity of Alzheimer's disease outside of the APOE region. *PLoS Genetics*, 18(6), e1010208. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010208>
- de la Monte, S. M. (2017). Insulin Resistance and Neurodegeneration: Progress Towards the Development of New Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Drugs*, 77(1), 47-65. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0674-0>
- de la Monte, S. M., & Tong, M. (2014). Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology*, 88(4), 548-559. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.012>
- de la Monte, S. M., Tong, M., Lester-Coll, N., Plater, J., & Wands, J. R. (2006). Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: Relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 10(1), 89-109. <https://doi.org/10.3233/JAD-2006-10113>
- de la Torre-Luque, A., Bornas, X., Balle, M., & Fiol-Veny, A. (2016). Complexity and nonlinear biomarkers in emotional disorders: A meta-analytic study. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 410-422. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.023>
- de Wilde, M. C., Overk, C. R., Sijben, J. W., & Masliah, E. (2016). Meta-analysis of synaptic pathology in Alzheimer's disease reveals selective molecular vesicular machinery vulnerability. *Alzheimer's & Dementia*, 12(6), 633-644. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.005>
- DeFelipe, J., & Fariñas, I. (1992). The pyramidal neuron of the cerebral cortex: Morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Progress in Neurobiology*, 39(6), 563-607. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(92\)90015-7](https://doi.org/10.1016/0301-0082(92)90015-7)
- Deiber, M.-P., Ibáñez, V., Herrmann, F., Rodriguez, C., Emch, J., Missonnier, P., Millet, P., Gold, G., & Giannakopoulos, P. (2011). Face Short-Term Memory-Related Electroencephalographic Patterns can Differentiate Multi- versus Single-Domain Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(1), 157-169. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110170>
- Deiber, M.-P., Meziane, H. B., Hasler, R., Rodriguez, C., Toma, S., Ackermann, M., Herrmann, F., & Giannakopoulos, P. (2015). Attention and Working Memory-Related EEG Markers of Subtle Cognitive Deterioration in Healthy Elderly Individuals. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(2), 335-349. <https://doi.org/10.3233/JAD-150111>
- den Haan, J., Verbraak, F. D., Visser, P. J., & Bouwman, F. H. (2017). Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 6, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.014>
- Devos, H., Gustafson, K., Liao, K., Ahmadnezhad, P., Estes, B., Martin, L. E., Mahnken, J. D., Brooks, W. M., & Burns, J. M. (2022). EEG/ERP evidence of possible hyperexcitability in older adults with elevated beta-amyloid. *Translational Neurodegeneration*, 11(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00282-5>
- Dhana, K., Franco, O. H., Ritz, E. M., Ford, C. N., Desai, P., Krueger, K. R., Holland, T. M., Dhana, A., Liu, X., Aggarwal, N. T., Evans, D. A., & Rajan, K. B. (2022). Healthy lifestyle and life expectancy with and without Alzheimer's dementia: Population based cohort study. *BMJ*, e068390. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068390>
- Dickerson, B., & Atri, A. (2014). *Dementia: Comprehensive Principles and Practices* (1.^a ed.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199928453.001.0001>
- Dimpfel, W. (2014). Neurophysiological Biomarker of Mild Cognitive Impairment. *Advances in Alzheimer's Disease*, 2014. <https://doi.org/10.4236/aad.2014.32008>
- Ding, Y., Chu, Y., Liu, M., Ling, Z., Wang, S., Li, X., & Li, Y. (2022). Fully automated discrimination of Alzheimer's disease using resting-state electroencephalography signals. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 12(2), 1063-1078. <https://doi.org/10.21037/qims-21-430>

- Donix, M., Small, G. W., & Bookheimer, S. Y. (2012). Family History and APOE-4 Genetic Risk in Alzheimer's Disease. *Neuropsychology Review*, 22(3), 298-309. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9193-2>
- Donoghue, T., Dominguez, J., & Voytek, B. (2020). Electrophysiological Frequency Band Ratio Measures Conflate Periodic and Aperiodic Neural Activity. *eNeuro*, 7(6), ENEURO.0192-20.2020. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0192-20.2020>
- Donoghue, T., Haller, M., Peterson, E. J., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R., Noto, T., Lara, A. H., Wallis, J. D., Knight, R. T., Shestiyuk, A., & Voytek, B. (2020). Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nature Neuroscience*, 23(12), 1655-1665. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00744-x>
- Doorduijn, A. S., de van der Schueren, M. A. E., van de Rest, O., de Leeuw, F. A., Hendriksen, H. M. A., Teunissen, C. E., Scheltens, P., van der Flier, W. M., & Visser, M. (2023). Nutritional Status Is Associated With Clinical Progression in Alzheimer's Disease: The NUDAD Project. *Journal of the American Medical Directors Association*, 24(5), 638-644.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.10.020>
- Doval, S., López-Sanz, D., Bruña, R., Cuesta, P., Antón-Toro, L., Taguas, I., Torres-Simón, L., Chino, B., & Maestú, F. (2024). When Maturation is Not Linear: Brain Oscillatory Activity in the Process of Aging as Measured by Electrophysiology. *Brain Topography*, 37(6), 1068-1088. <https://doi.org/10.1007/s10548-024-01064-0>
- Doval, S., Nebreda, A., & Bruña, R. (2024). Functional connectivity across the lifespan: A cross-sectional analysis of changes. *Cerebral Cortex*, 34(10), bhae396. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhae396>
- Dubois, B., Epelbaum, S., Nyasse, F., Bakardjian, H., Gagliardi, G., Uspenskaya, O., Houot, M., Lista, S., Cacciamani, F., Potier, M.-C., Bertrand, A., Lamari, F., Benali, H., Mangin, J.-F., Colliot, O., Genthon, R., Habert, M.-O., Hampel, H., Audrain, C., ... Younsi, N. (2018). Cognitive and neuroimaging features and brain β -amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): A longitudinal observational study. *The Lancet Neurology*, 17(4), 335-346. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30029-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30029-2)
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M.-O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology*, 20(6), 484-496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Dubovik, S., Bouzerda-Wahlen, A., Nahum, L., Gold, G., Schnider, A., & Guggisberg, A. G. (2013). Adaptive reorganization of cortical networks in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 124(1), 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.05.028>
- Durazzo, T. C., Mattsson, N., Weiner, M. W., & Initiative, A. D. N. (2014). Smoking and increased Alzheimer's disease risk: A review of potential mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, 10(3S), S122-S145. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.009>
- Dyck, C. H. van, Swanson, C. J., Aisen, P., Bateman, R. J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L. D., & Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 9-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
- Efthymiou, A. G., & Goate, A. M. (2017). Late onset Alzheimer's disease genetics implicates microglial pathways in disease risk. *Molecular Neurodegeneration*, 12(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0184-x>
- Ehteshamzad, S. (2024). Assessing the Potential of EEG in Early Detection of Alzheimer's Disease: A Systematic Comprehensive Review (2000–2023). *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 8(1), 1153-1169. <https://doi.org/10.3233/ADR-230159>
- Eisenberg, D. T. A., Kuzawa, C. W., & Hayes, M. G. (2010). Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: Climate, local adaptations, and evolutionary history. *American Journal of Physical Anthropology*, 143(1), 100-111. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21298>
- Elliott, J. H., Turner, T., Clavisi, O., Thomas, J., Higgins, J. P. T., Mavergames, C., & Gruen, R. L. (2014). Living Systematic Reviews: An Emerging Opportunity to Narrow the Evidence-Practice Gap. *PLOS Medicine*, 11(2), e1001603. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001603>
- Elverman, K. H., Paitel, E. R., Figueroa, C. M., McKindles, R. J., & Nielson, K. A. (2021). Event-Related Potentials, Inhibition, and Risk for Alzheimer's Disease Among Cognitively Intact Elders. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(4), 1413-1428. <https://doi.org/10.3233/JAD-201559>
- Emmady, P. D., Schoo, C., & Tadi, P. (2025). Major Neurocognitive Disorder (Dementia). En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557444/>
- Engedal, K., Barca, M. L., Høgh, P., Bo Andersen, B., Winther Dornbrowsky, N., Naik, M., Gudmundsson, T. E., Øksengaard, A.-R., Wahlund, L.-O., & Snaedal, J. (2020). The Power of EEG to Predict Conversion from Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline to Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 49(1), 38-47. <https://doi.org/10.1159/000508392>
- Engels, M. M., Stam, C. J., van der Flier, W. M., Scheltens, P., de Waal, H., & van Straaten, E. C. (2015). Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: An EEG study. *BMC Neurology*, 15(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0400-7>
- Escudero, J., Sane, S., Jarchi, D., Abásolo, D., & Hornero, R. (2011). Regional coherence evaluation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on adaptively extracted magnetoencephalogram rhythms. *Physiological Measurement*, 32(8), 1163. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/32/8/011>
- Espeseth, T., Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Endestad, T., Rootwelt, H., & Reinvang, I. (2012). Apolipoprotein E ϵ 4-related thickening of the cerebral cortex modulates selective attention. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 304-322.e1. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.027>
- Etty, C. R., & Jean-Paul, V. (2014). The Neuropathology of Neurodegenerative Dementias. En *Dementia: Comprehensive Principles and Practices* (1.^a ed., pp. 145-159). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780199928453.001.0001>
- Eurostat. (2020). *Ageing Europe: Looking at the lives of older people in the EU: 2020 edition*. Publications Office of the European Union. <https://data.europa.eu/doi/10.2785/628105>
- Eurostat. (2023). *Demographic balances and indicators by type of projection* (Versión Eurostat 21/12/2023 23:00) [Dataset]. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/proj_23ndbi_custom_13583812/
- Eurostat. (2024a). *Healthy life years by sex (from 2004 onwards)* (No. hlth_hlye) [Dataset]. https://doi.org/10.2908/hlth_hlye
- Eurostat. (2024b). *Life expectancy by age and sex* (No. demo_mlexpec) [Dataset]. https://doi.org/10.2908/demo_mlexpec

- Fá, M., Puzzo, D., Piacentini, R., Staniszewski, A., Zhang, H., Baltrons, M. A., Li Puma, D. D., Chatterjee, I., Li, J., Saeed, F., Berman, H. L., Ripoli, C., Gulisano, W., Gonzalez, J., Tian, H., Costa, J. A., Lopez, P., Davidowitz, E., Yu, W. H., ... Arancio, O. (2016). Extracellular Tau Oligomers Produce An Immediate Impairment of LTP and Memory. *Scientific Reports*, 6(1), 19393. <https://doi.org/10.1038/srep19393>
- Fees, F. (2021). Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. *International Committee of Medical Journal Editors*. https://icmje.org/news-and-editorials/icmje-recommendations_annotated_dec21.pdf
- Fernández, A., Arrazola, J., Maestú, F., Amo, C., Gil-Gregorio, P., Wienbruch, C., & Ortiz, T. (2003). Correlations of Hippocampal Atrophy and Focal Low-Frequency Magnetic Activity in Alzheimer Disease: Volumetric MR Imaging-Magnetoencephalographic Study. *American Journal of Neuroradiology*, 24(3), 481-487.
- Fernández, A., Hornero, R., Mayo, A., Poza, J., Gil-Gregorio, P., & Ortiz, T. (2006). MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 117(2), 306-314. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.10.017>
- Fernández, A., Turrero, A., Zuluaga, P., Gil-Gregorio, P., del Pozo, F., Maestu, F., & Moratti, S. (2013). MEG Delta Mapping Along the Healthy Aging-Alzheimer's Disease Continuum: Diagnostic Implications. *Journal of Alzheimer's Disease*, 35(3), 495-507. <https://doi.org/10.3233/JAD-121912>
- Ferreri, F., Miraglia, F., Vecchio, F., Manzo, N., Cotelli, M., Judica, E., & Rossini, P. M. (2022). Electroencephalographic hallmarks of Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology*, 181, 85-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.08.005>
- Fide, E., Emek-Savaş, D. D., Aktürk, T., Güntekin, B., Hanoğlu, L., & Yener, G. G. (2019). Electrophysiological evidence of altered facial expressions recognition in Alzheimer's disease: A comprehensive ERP study. *Clinical Neurophysiology*, 130(10), 1813-1824. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.229>
- Fide, E., Hünerli-Gündüz, D., Öztura, İ., & Yener, G. G. (2022). Hyperconnectivity matters in early-onset Alzheimer's disease: A resting-state EEG connectivity study. *Neurophysiologie Clinique*, 52(6), 459-471. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.10.003>
- Fide, E., Yerlikaya, D., Güntekin, B., Babiloni, C., & Yener, G. G. (2023). Coherence in event-related EEG oscillations in patients with Alzheimer's disease dementia and amnesic mild cognitive impairment. *Cognitive Neurodynamics*, 17(6), 1621-1635. <https://doi.org/10.1007/s11571-022-09920-0>
- Filippini, N., MacIntosh, B. J., Hough, M. G., Goodwin, G. M., Frisoni, G. B., Smith, S. M., Matthews, P. M., Beckmann, C. F., & Mackay, C. E. (2009). Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-ε4 allele. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(17), 7209-7214. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811879106>
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239-247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
- Fišar, Z. (2022). Linking the Amyloid, Tau, and Mitochondrial Hypotheses of Alzheimer's Disease and Identifying Promising Drug Targets. *Biomolecules*, 12(11), 1676. <https://doi.org/10.3390/biom12111676>
- Fodero-Tavoletti, M. T., Cappai, R., McLean, C. A., Pike, K. E., Adlard, P. A., Cowie, T., Connor, A. R., Masters, C. L., Rowe, C. C., & Villemagne, V. L. (2009). Amyloid Imaging in Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Brain Imaging and Behavior*, 3(3), 246-261. <https://doi.org/10.1007/s11682-009-9067-2>
- Fodor, Z., Sirály, E., Horváth, A., Salacz, P., Hidasi, Z., Csibri, É., Szabó, Á., & Csukly, G. (2018). Decreased Event-Related Beta Synchronization During Memory Maintenance Marks Early Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(2), 489-502. <https://doi.org/10.3233/JAD-171079>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fraga, F. J., Mamani, G. Q., Johns, E., Tavares, G., Falk, T. H., & Phillips, N. A. (2018). Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's with event-related potentials and event-related desynchronization in N-back working memory tasks. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 164, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.06.011>
- Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69(Suppl_1), S4-S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- Franciotti, R., Iacono, D., Penna, S. D., Pizzella, V., Torquati, K., Onofri, M., & Romani, G. L. (2006). Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects: A quantitative MEG study. *Neurobiology of Aging*, 27(8), 1100-1109. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.027>
- Frangopoulou, M. S., & Alimardani, M. (2022). qEEG Analysis in the Diagnosis of Alzheimer's Disease: A Comparison of Functional Connectivity and Spectral Analysis. *Applied Sciences*, 12(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/app12105162>
- Freeman-Hildreth, Y., Aron, D., Cola, P. A., Jr, R. B., & Wang, Y. (2024). Empowering diabetes management: The impact of patient-provider collaboration on type 2 diabetes outcomes through autonomy support and shared decision-making. *Patient Education and Counseling*, 127, 108348. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2024.108348>
- Frisoni, G. B., Bocchetta, M., Chételat, G., Rabinovici, G. D., de Leon, M. J., Kaye, J., Reiman, E. M., Scheltens, P., Barkhof, F., Black, S. E., Brooks, D. J., Carrillo, M. C., Fox, N. C., Herholz, K., Nordberg, A., Jack, C. R., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Rowe, C. C., ... DeCarli, C. (2013). Imaging markers for Alzheimer disease. *Neurology*, 81(5), 487-500. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d86e8>
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: A review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Fry, A., Mullinger, K. J., O'Neill, G. C., Barratt, E. L., Morris, P. G., Bauer, M., Folland, J. P., & Brookes, M. J. (2016). Modulation of post-movement beta rebound by contraction force and rate of force development. *Human Brain Mapping*, 37(7), 2493-2511. <https://doi.org/10.1002/hbm.23189>
- Fu, P., & Yung, K. K. L. (2020). Air Pollution and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 77(2), 701-714. <https://doi.org/10.3233/JAD-200483>
- Fujita, S., Mori, S., Onda, K., Hanaoka, S., Nomura, Y., Nakao, T., Yoshikawa, T., Takao, H., Hayashi, N., & Abe, O. (2023). Characterization of Brain Volume Changes in Aging Individuals With Normal Cognition Using Serial Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Network Open*, 6(6), e2318153. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.18153>

- Fulop, T., Witkowski, J. M., Bourgade, K., Khalil, A., Zerif, E., Larbi, A., Hirokawa, K., Pawelec, G., Bocti, C., Lacombe, G., Dupuis, G., & Frost, E. H. (2018). Can an Infection Hypothesis Explain the Beta Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00224>
- Gaetani, L., Blennow, K., Calabresi, P., Filippo, M. D., Parnetti, L., & Zetterberg, H. (2019). Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(8), 870-881. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320106>
- Gao, L., Chen, J., Gu, L., Shu, H., Wang, Z., Liu, D., Yan, Y., & Zhang, Z. (2018). Effects of Gender and Apolipoprotein E on Novelty MMN and P3a in Healthy Elderly and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00256>
- Garcés, P., Ángel Pineda-Pardo, J., Canuet, L., Aurtenetxe, S., López, M. E., Marcos, A., Yus, M., Llanero-Luque, M., del-Pozo, F., Sancho, M., & Maestú, F. (2014). The Default Mode Network is functionally and structurally disrupted in amnesic mild cognitive impairment—A bimodal MEG–DTI study. *NeuroImage: Clinical*, 6, 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.09.004>
- Garcés, P., López-Sanz, D., Maestú, F., & Pereda, E. (2017). Choice of Magnetometers and Gradiometers after Signal Space Separation. *Sensors*, 17(12), 2926. <https://doi.org/10.3390/s17122926>
- Garcés, P., Vicente, R., Wibrál, M., Pineda Pardo, J. A., Lopez, M. E., Aurtenetxe, S., Marcos, A., de Andrés, M. E., Yus, M., Sancho, M., Maestú, F., & Fernández, A. (2013). Brain-wide slowing of spontaneous alpha rhythms in mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00100>
- García-Colomo, A., López-Sanz, D., Stam, C. J., Hillebrand, A., Carrasco-Gómez, M., Spuch, C., Comis-Tuche, M., & Maestú, F. (2024). Minimum spanning tree analysis of unimpaired individuals at risk of Alzheimer's disease. *Brain Communications*, 6(5), fcae283. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae283>
- García-Colomo, A., López-Sanz, D., Taguas, I., Carrasco-Gómez, M., Spuch, C., Comis-Tuche, M., & Maestú, F. (2025). Effects of Alzheimer's disease plasma marker levels on multilayer centrality in healthy individuals. *Alzheimer's Research & Therapy*, 17(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01654-x>
- García-Colomo, A., Nebreda, A., Carrasco-Gómez, M., de Frutos-Lucas, J., Ramirez-Torano, F., Spuch, C., Comis-Tuche, M., Bruña, R., Alfonsín, S., & Maestú, F. (2024). Longitudinal changes in the functional connectivity of individuals at risk of Alzheimer's disease. *GeroScience*, 46(3), 2989-3003. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-01036-5>
- Gaubert, S., Garcés, P., Hipp, J., Bruña, R., López, M. E., Maestu, F., Vaghari, D., Henson, R., Paquet, C., & Engemann, D.-A. (2025). Exploring the neuromagnetic signatures of cognitive decline from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia. *eBioMedicine*, 114. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105659>
- Gaubert, S., Raimondo, F., Houot, M., Corsi, M.-C., Naccache, L., Diego Sitt, J., Hermann, B., Oudiette, D., Gagliardi, G., Habert, M.-O., Dubois, B., De Vico Fallani, F., Bakardjian, H., Epelbaum, S., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 142(7), 2096-2112. <https://doi.org/10.1093/brain/awz150>
- Genin, E., Hannequin, D., Wallon, D., Sleegers, K., Hiltunen, M., Combarros, O., Bullido, M. J., Engelborghs, S., De Deyn, P., Berr, C., Pasquier, F., Dubois, B., Tognoni, G., Fiévet, N., Brouwers, N., Bettens, K., Arosio, B., Coto, E., Del Zompo, M., ... Campion, D. (2011). APOE and Alzheimer disease: A major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular Psychiatry*, 16(9), 903-907. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.52>
- Giorgio, A., Santelli, L., Tomassini, V., Bosnell, R., Smith, S., De Stefano, N., & Johansen-Berg, H. (2010). Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *NeuroImage*, 51(3), 943-951. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.004>
- Giustiniani, A., Danesin, L., Bozzetto, B., Macina, A., Benavides-Varela, S., & Burgio, F. (2022). Functional changes in brain oscillations in dementia: A review. *Reviews in the Neurosciences*, 34(1), 25-47. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0010>
- Goedert, M., Eisenberg, D. S., & Crowther, R. A. (2017). Propagation of Tau Aggregates and Neurodegeneration. *Annual Review of Neuroscience*, 40(Volume 40, 2017), 189-210. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-072116-031153>
- Golob, E. J., Irimajiri, R., & Starr, A. (2007). Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: Relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain*, 130(3), 740-752. <https://doi.org/10.1093/brain/awl375>
- Gómez, C., Gómez, C., Juan-Cruz, C., Poza, J., Ruiz-Gómez, S. J., Gomez-Pilar, J., Núñez, P., García, M., Fernández, A., & Hornero, R. (2018). Alterations of Effective Connectivity Patterns in Mild Cognitive Impairment: An MEG Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(3), 843-854. <https://doi.org/10.3233/jad-170475>
- Gómez, C., Ruiz-Gómez, S. J., Poza, J., Maturana-Candelas, A., Núñez, P., Pinto, N., Tola-Arribas, M. A., Cano, M., & Hornero, R. (2018). Assessment of EEG Connectivity Patterns in Mild Cognitive Impairment Using Phase Slope Index. *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 263-266. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8512270>
- Gomez, C., Stam, C. J., Hornero, R., Fernandez, A., & Maestu, F. (2009). Disturbed Beta Band Functional Connectivity in Patients With Mild Cognitive Impairment: An MEG Study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 56(6), 1683-1690. <https://doi.org/10.1109/TBME.2009.2018454>
- Gommeren, H., Bosmans, J., Cardon, E., Mertens, G., Cras, P., Engelborghs, S., Van Ombergen, A., Gilles, A., Lammers, M., & Van Rompaey, V. (2021). Cortical Auditory Evoked Potentials in Cognitive Impairment and Their Relevance to Hearing Loss: A Systematic Review Highlighting the Evidence Gap. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.781322>
- Gonzalez-Escamilla, G., Atienza, M., & Cantero, J. L. (2015). Impaired cortical oscillatory coupling in mild cognitive impairment: Anatomical substrate and ApoE4 effects. *Brain Structure and Function*, 220(3), 1721-1737. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0757-1>
- Gonzalez-Escamilla, G., Atienza, M., Garcia-Solis, D., & Cantero, J. L. (2016). Cerebral and blood correlates of reduced functional connectivity in mild cognitive impairment. *Brain Structure and Function*, 221(1), 631-645. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0930-6>
- Goodman, M. S., Kumar, S., Zomorodi, R., Ghazala, Z., Cheam, A. S. M., Barr, M. S., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., Fischer, C., Flint, A., Mah, L., Herrmann, N., Bowie, C. R., Mulsant, B. H., & Rajji, T. K. (2018). Theta-Gamma Coupling and Working Memory in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00101>
- Goodman, M. S., Zomorodi, R., Kumar, S., Barr, M. S., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M., Fischer, C. E., Flint, A., Mah, L., Herrmann, N., Pollock, B. G., Bowie, C. R., Mulsant, B. H., & Rajji, T. K. (2019). Changes in Theta but not

- Alpha Modulation Are Associated with Impairment in Working Memory in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(3), 1085-1094. <https://doi.org/10.3233/JAD-181195>
- Goodman, R. A., Lochner, K. A., Thambisetty, M., Wingo, T., Posner, S. F., & Ling, S. M. (2016). Prevalence of dementia subtypes in U.S. Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 13(1), 28. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.04.002>
- Gordon, B. A., Blazey, T. M., Su, Y., Hari-Raj, A., Dincer, A., Flores, S., Christensen, J., McDade, E., Wang, G., Xiong, C., Cairns, N. J., Hassenstab, J., Marcus, D. S., Fagan, A. M., Jack, C. R., Hornbeck, R. C., Paumier, K. L., Ances, B. M., Berman, S. B., ... Benzinger, T. L. S. (2018). Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: A longitudinal study. *The Lancet Neurology*, 17(3), 241-250. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30028-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30028-0)
- Götz, J., Bodea, L.-G., & Goedert, M. (2018). Rodent models for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(10), 583-598. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0054-8>
- Gouw, A. A., Alsema, A. M., Tijms, B. M., Borta, A., Scheltens, P., Stam, C. J., & van der Flier, W. M. (2017). EEG spectral analysis as a putative early prognostic biomarker in nondemented, amyloid positive subjects. *Neurobiology of Aging*, 57, 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.017>
- Granzotto, A., & Sensi, S. L. (2024). Once upon a time, the Amyloid Cascade Hypothesis. *Ageing Research Reviews*, 93, 102161. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102161>
- Green, B. N., Johnson, C. D., & Adams, A. (2006). Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: Secrets of the trade. *Journal of Chiropractic Medicine*, 5(3), 101-117. [https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60142-6](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60142-6)
- Grimm, A., & Eckert, A. (2017). Brain aging and neurodegeneration: From a mitochondrial point of view. *Journal of Neurochemistry*, 143(4), 418-431. <https://doi.org/10.1111/jnc.14037>
- Grueso, S., & Viejo-Sobera, R. (2021). Machine learning methods for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia: A systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00900-w>
- Gu, L., Chen, J., Gao, L., Shu, H., Wang, Z., Liu, D., Yan, Y., Li, S., & Zhang, Z. (2018). Cognitive reserve modulates attention processes in healthy elderly and amnesic mild cognitive impairment: An event-related potential study. *Clinical Neurophysiology*, 129(1), 198-207. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.10.030>
- Gu, Y., Luchsinger, J. A., Stern, Y., & Scarmeas, N. (2010). Mediterranean Diet, Inflammatory and Metabolic Biomarkers, and Risk of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22(2), 483-492. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100897>
- Gungor, H. A., Yildiz, A., Aydin, F., Gungor, F., Boz, A., & Ozkaynak, S. (2005). Tc-99m HMPAO brain SPECT findings in mild and moderate Alzheimer's disease: Correlation with event related potentials. *Journal of the Neurological Sciences*, 234(1), 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.03.034>
- Güntekin, B., Saatçi, E., & Yener, G. (2008). Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Research*, 1235, 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.028>
- Guo, J., Huang, X., Dou, L., Yan, M., Shen, T., Tang, W., & Li, J. (2022). Aging and aging-related diseases: From molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 391. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01251-0>
- Guo, Y., Dang, G., Hordacre, B., Su, X., Yan, N., Chen, S., Ren, H., Shi, X., Cai, M., Zhang, S., & Lan, X. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Electroencephalographic Functional Connectivity in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.679585>
- Gurja, J. P., Muthukrishnan, S. P., Tripathi, M., & Sharma, R. (2022). Reduced Resting-State Cortical Alpha Connectivity Reflects Distinct Functional Brain Dysconnectivity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Brain Connectivity*, 12(2), 134-145. <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0926>
- Guire, C. B., Ibrahim, N. A., Adam, M. B., & Said, S. M. (2017). Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *BioMed Research International*, 2017(1), 9016924. <https://doi.org/10.1155/2017/9016924>
- Haeger, A., Pouzat, C., Luecken, V., N'Diaye, K., Elger, C., Kennerknecht, I., Axmacher, N., & Dinkelacker, V. (2021). Face Processing in Developmental Prosopagnosia: Altered Neural Representations in the Fusiform Face Area. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.744466>
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413-497. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.65.413>
- Hamilton, C. A., Schumacher, J., Matthews, F., Taylor, J.-P., Allan, L., Barnett, N., Cromarty, R. A., Donaghy, P. C., Durcan, R., Firbank, M., Lawley, S., O'Brien, J. T., Roberts, G., & Thomas, A. J. (2021). Slowing on quantitative EEG is associated with transition to dementia in mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 33(12), 1321-1325. <https://doi.org/10.1017/S1041610221001083>
- Han, S.-H., & Chul Youn, Y. (2022). Quantitative electroencephalography changes in patients with mild cognitive impairment after choline alphoscerate administration. *Journal of Clinical Neuroscience*, 102, 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.06.006>
- Han, Y., Wang, K., Jia, J., & Wu, W. (2017). Changes of EEG Spectra and Functional Connectivity during an Object-Location Memory Task in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00107>
- Handayani, N., Haryanto, F., Khotimah, S. N., Arif, I., & Taruno, W. P. (2018). Coherence and phase synchrony analyses of EEG signals in Mild Cognitive Impairment (MCI): A study of functional brain connectivity. *Polish Journal of Medical Physics and Engineering*, 24(1), 1-9. <https://doi.org/10.2478/pjmpe-2018-0001>
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's Disease: The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, 256(5054), 184.
- Hart, N. J., Koronyo, Y., Black, K. L., & Koronyo-Hamaoui, M. (2016). Ocular indicators of Alzheimer's: Exploring disease in the retina. *Acta Neuropathologica*, 132(6), 767-787. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1613-6>
- Hata, M., Kazui, H., Tanaka, T., Ishii, R., Canuet, L., Pascual-Marqui, R. D., Aoki, Y., Ikeda, S., Kanemoto, H., Yoshiyama, K., Iwase, M., & Takeda, M. (2016). Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease – An eLORETA study. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1269-1278. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.10.030>
- Hata, M., Tanaka, T., Kazui, H., Ishii, R., Canuet, L., Pascual-Marqui, R. D., Aoki, Y., Ikeda, S., Sato, S., Suzuki, Y., Kanemoto, H., Yoshiyama, K., & Iwase, M. (2017). Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Correlate

- With Electroencephalography Parameters Assessed by Exact Low-Resolution Electromagnetic Tomography (eLORETA). *Clinical EEG and Neuroscience*, 48(5), 338-347. <https://doi.org/10.1177/1550059416662119>
- Heftter, D., Ludewig, S., Draguhn, A., & Korte, M. (2020). Amyloid, APP, and Electrical Activity of the Brain. *The Neuroscientist*, 26(3), 231-251. <https://doi.org/10.1177/1073858419882619>
- Henderson, N., Hodgson, S., Mulhern, B., Page, K., & Sampson, C. (2025). A qualitative systematic review of the impact of hearing on quality of life. *Quality of Life Research*, 34(4), 879-892. <https://doi.org/10.1007/s11136-024-03851-5>
- Heneka, M. T., Carson, M. J., Khoury, J. E., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A. H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R. M., Herrup, K., Frautschy, S. A., Finsen, B., Brown, G. C., Verkhatsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., ... Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388-405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)
- Henstridge, C. M., Pickett, E., & Spires-Jones, T. L. (2016). Synaptic pathology: A shared mechanism in neurological disease. *Ageing Research Reviews*, 28, 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.04.005>
- Herrmann, C. S., Rach, S., Vosskuhl, J., & Strüber, D. (2014). Time-Frequency Analysis of Event-Related Potentials: A Brief Tutorial. *Brain Topography*, 27(4), 438-450. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0327-5>
- Hidasi, Z., Czizler, B., Salacz, P., Csibri, É., & Molnár, M. (2007). Changes of EEG spectra and coherence following performance in a cognitive task in Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology*, 65(3), 252-260. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.05.002>
- Ho, M.-C., Chen, T.-C., Huang, C.-F., Yu, C.-H., Chen, J.-M., Huang, R.-Y., Ho, H.-C., & Liu, C.-J. (2014). Detect AD Patients by Using EEG Coherence Analysis. *Journal of Medical Engineering*, 2014(1), 236734. <https://doi.org/10.1155/2014/236734>
- Höller, Y., Bathke, A. C., Uhl, A., Strobl, N., Lang, A., Bergmann, J., Nardone, R., Rossini, F., Zauner, H., Kirschner, M., Jahanbekam, A., Trinka, E., & Staffen, W. (2017). Combining SPECT and Quantitative EEG Analysis for the Automated Differential Diagnosis of Disorders with Amnesic Symptoms. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00290>
- Hsieh, L.-T., & Ranganath, C. (2014). Frontal Midline Theta Oscillations during Working Memory Maintenance and Episodic Encoding and Retrieval. *NeuroImage*, 85(0 2), 10.1016/j.neuroimage.2013.08.003. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.003>
- Huang, C., Wahlund, L.-O., Dierks, T., Julin, P., Winblad, B., & Jelic, V. (2000). Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: A cross-sectional and longitudinal study. *Clinical Neurophysiology*, 111(11), 1961-1967. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00454-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00454-5)
- Huang, W., Qiu, C., von Strauss, E., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2004). APOE Genotype, Family History of Dementia, and Alzheimer Disease Risk: A 6-Year Follow-up Study. *Archives of Neurology*, 61(12), 1930-1934. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1930>
- Huggins, C. J., Escudero, J., Parra, M. A., Scally, B., Anghinah, R., Vitória Lacerda De Araújo, A., Basile, L. F., & Abasolo, D. (2021). Deep learning of resting-state electroencephalogram signals for three-class classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy ageing. *Journal of Neural Engineering*, 18(4), 046087. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac05d8>
- Huque, H., Eramudugolla, R., Chidiac, B., Ee, N., Ehrenfeld, L., Matthews, F. E., Peters, R., & Anstey, K. J. (2021). Global Distribution of Sex Differences in the Incidence and Prevalence of Any Dementia, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3965370>
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Thies, B., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., & Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>
- Iadecola, C. (2013). The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*, 80(4), 844-866. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.008>
- Iijima-Ando, K., Zhao, L., Gatt, A., Shenton, C., & Iijima, K. (2010). A DNA damage-activated checkpoint kinase phosphorylates tau and enhances tau-induced neurodegeneration. *Human Molecular Genetics*, 19(10), 1930-1938. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq068>
- Indo, H. P., Davidson, M., Yen, H.-C., Suenaga, S., Tomita, K., Nishii, T., Higuchi, M., Koga, Y., Ozawa, T., & Majima, H. J. (2007). Evidence of ROS generation by mitochondria in cells with impaired electron transport chain and mitochondrial DNA damage. *Mitochondrion*, 7(1), 106-118. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2006.11.026>
- Instituto Nacional de Estadística. (2023a). *Población residente por fecha, sexo, grupo de edad y nacionalidad* [Dataset]. <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=56936>
- Instituto Nacional de Estadística. (2023b). *Proyecciones de Población Años 2024-2074. Población residente en España a 1 de enero, por lugar de nacimiento y año*. [Dataset]. <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=36642>
- Instituto Nacional de Estadística. (2023c). *Proyecciones de Población Años 2024-2074. Proporción de población mayor de cierta edad por año* [Dataset]. <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=36666>
- Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.-X., & Grundke-Iqbal, I. (2010). Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. *Current Alzheimer Research*, 7(8), 656-664. <https://doi.org/10.2174/156720510793611592>
- Irimajiri, R., Golob, E. J., & Starr, A. (2005). Auditory brain-stem, middle- and long-latency evoked potentials in mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 116(8), 1918-1929. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.04.010>
- Irimajiri, R., Golob, E. J., & Starr, A. (2010). ApoE genotype and abnormal auditory cortical potentials in healthy older females. *Neurobiology of Aging*, 31(10), 1799-1804. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.005>
- Israel, H., & Richter, R. R. (2011). A Guide to Understanding Meta-analysis. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 41(7), 496-504. <https://doi.org/10.2519/jospt.2011.3333>
- Itzhaki, R. F., Golde, T. E., Heneka, M. T., & Readhead, B. (2020). Do infections have a role in the pathogenesis of Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology*, 16(4), 193-197. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0323-9>
- 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. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jack Jr., 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. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jackson, J., Jambrina, E., Li, J., Marston, H., Menzies, F., Phillips, K., & Gilmour, G. (2019). Targeting the Synapse in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00735>
- Jafari, Z., Kolb, B. E., & Mohajerani, M. H. (2020). Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, 194, 101878. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101878>
- Janelidze, S., Mattsson, N., Stomrud, E., Lindberg, O., Palmqvist, S., Zetterberg, H., Blennow, K., & Hansson, O. (2018). CSF biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology*, 91(9), e867-e877. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006082>
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Tijms, B. M., Fagan, A. M., Hansson, O., Klunk, W. E., van der Flier, W. M., Villemagne, V. L., Frisoni, G. B., Fleisher, A. S., Lleó, A., Mintun, M. A., Wallin, A., Engelborghs, S., Na, D. L., Chételat, G., Molinuevo, J. L., Landau, S. M., Mattsson, N., ... Amyloid Biomarker Study Group. (2018). Association of Cerebral Amyloid- β Aggregation With Cognitive Functioning in Persons Without Dementia. *JAMA Psychiatry*, 75(1), 84-95. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3391>
- Jauny, G., Eustache, F., & Hinault, T. T. (2022). M/EEG Dynamics Underlying Reserve, Resilience, and Maintenance in Aging: A Review. *Frontiers in Psychology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.861973>
- Jelic, V., Johansson, S.-E., Almkvist, O., Shigeta, M., Julin, P., Nordberg, A., Winblad, B., & Wahlund, L.-O. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: Longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 21(4), 533-540. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00153-6](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00153-6)
- Jelic, V., Julin, P., Shigeta, M., Nordberg, A., Lannfelt, L., Winblad, B., & Wahlund, L.-O. (1997). Apolipoprotein E ϵ 4 allele decreases functional connectivity in Alzheimer's disease as measured by EEG coherence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 63(1), 59-65. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.1.59>
- Jellinger, K. A. (2004). Lewy body-related α -synucleinopathy in the aged human brain. *Journal of Neural Transmission*, 111(10), 1219-1235. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0138-7>
- Jellinger, K. A., & Attems, J. (2008). Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta Neuropathologica*, 115(4), 427-436. <https://doi.org/10.1007/s00401-008-0347-5>
- Jensen, O., Gelfand, J., Kounios, J., & Lisman, J. E. (2002). Oscillations in the Alpha Band (9–12 Hz) Increase with Memory Load during Retention in a Short-term Memory Task. *Cerebral Cortex*, 12(8), 877-882. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.8.877>
- Jeong, H. T., Youn, Young Chul, Sung, Hyun-Ho, & Kim, S. Y. (2021). Power Spectral Changes of Quantitative EEG in the Subjective Cognitive Decline: Comparison of Community Normal Control Groups. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 17, 2783-2790. <https://doi.org/10.2147/NDT.S320130>
- Jeong, J., Gore, J. C., & Peterson, B. S. (2001). Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 112(5), 827-835. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00513-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00513-2)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271-278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., van der Flier, W. M., Glodzik, L., van Harten, A. C., de Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Group, S. C. D. I. (SCD-I. W. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844-852. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
- Ji, L.-L., Zhang, Y.-Y., Zhang, L., He, B., & Lu, G.-H. (2015). Mismatch Negativity Latency as a Biomarker of Amnesic Mild Cognitive Impairment in Chinese Rural Elders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00022>
- Jiang, S., Yan, C., Qiao, Z., Yao, H., Jiang, S., Qiu, X., Yang, X., Fang, D., Yang, Y., Zhang, L., Wang, L., & Zhang, L. (2017). Mismatch negativity as a potential neurobiological marker of early-stage Alzheimer disease and vascular dementia. *Neuroscience Letters*, 647, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.03.032>
- Jiang, Y., Zhang, X., Guo, Z., & Jiang, N. (2024). Altered EEG Theta and Alpha Band Functional Connectivity in Mild Cognitive Impairment During Working Memory Coding. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 32, 2845-2853. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2024.3417617>
- Jiang, Z. (2005). Study on EEG power and coherence in patients with mild cognitive impairment during working memory task. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 6(12), 1213-1219. <https://doi.org/10.1631/jzus.2005.B1213>
- Jiang, Z., & Zheng, L. (2006). Inter- and intra-hemispheric EEG coherence in patients with mild cognitive impairment at rest and during working memory task. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 7(5), 357-364. <https://doi.org/10.1631/jzus.2006.B0357>
- Jiang, Z.-Y., Zheng, L.-L., & Yu, E.-Y. (2008). EEG coherence characteristics at rest and during a three-level working memory task in normal aging and mild cognitive impairment. *Medical Science Monitor*, 14(10), CR515-23.
- Johansson, L., Guo, X., Waern, M., Östling, S., Gustafson, D., Bengtsson, C., & Skoog, I. (2010). Midlife psychological stress and risk of dementia: A 35-year longitudinal population study. *Brain*, 133(8), 2217-2224. <https://doi.org/10.1093/brain/awq116>
- John, A., & Reddy, P. H. (2021). Synaptic Basis of Alzheimer's Disease: Focus on Synaptic Amyloid Beta, P-Tau and Mitochondria. *Ageing research reviews*, 65, 101208. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101208>
- Jovicich, J., Babiloni, C., Ferrari, C., Marizzoni, M., Moretti, D. V., Del Percio, C., Lizio, R., Lopez, S., Galluzzi, S., Albiani, D., Cavaliere, L., Minati, L., Didic, M., Fiedler, U., Forloni, G., Hensch, T., Molinuevo, J. L., Bartrés Faz, D., Nobili, F., ... Frisoniand, G. B. (2019). Two-Year Longitudinal Monitoring of Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients with Prodromal Alzheimer's Disease Using Topographical Biomarkers Derived from Functional Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalographic Activity. *Journal of Alzheimer's Disease*, 69(1), 15-35. <https://doi.org/10.3233/JAD-180158>
- Juan-Cruz, C., Gómez, C., Poza, J., Fernández, A., & Hornero, R. (2017). Assessment of Effective Connectivity in Alzheimer's Disease Using Granger Causality. En J. Ibáñez, J. González-Vargas, J. M. Azorín, M. Akay, & J. L. Pons (Eds.), *Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation II* (pp. 763-767). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-46669-9_125

- Kabbara, A., Eid, H., El Falou, W., Khalil, M., Wendling, F., & Hassan, M. (2018). Reduced integration and improved segregation of functional brain networks in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Engineering*, 15(2), 026023. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaaa76>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (2000). *Principles of Neural Science* (4.th ed., Vol. 4). McGraw-Hill.
- Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biological Psychiatry*, 77(1), 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
- Karikari, T. K., Pascoal, T. A., Ashton, N. J., Janelidze, S., Benedet, A. L., Rodriguez, J. L., Chamoun, M., Savard, M., Kang, M. S., Theriault, J., Schöll, M., Massarweh, G., Soucy, J.-P., Höglund, K., Brinkmalm, G., Mattsson, N., Palmqvist, S., Gauthier, S., Stomrud, E., ... Blennow, K. (2020). Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: A diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *The Lancet Neurology*, 19(5), 422-433. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30071-5)
- Karrasch, M., Laine, M., Rapinaja, P., & Krause, C. M. (2004). Effects of normal aging on event-related desynchronization/synchronization during a memory task in humans. *Neuroscience Letters*, 366(1), 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.05.010>
- Katayama, O., Stern, Y., Habeck, C., Lee, S., Harada, K., Makino, K., Tomida, K., Morikawa, M., Yamaguchi, R., Nishijima, C., Misu, Y., Fujii, K., Kodama, T., & Shimada, H. (2023). Neurophysiological markers in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment: An EEG study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 217. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01368-6>
- Kazmierska-Grebowska, P., Jankowski, M. M., & MacIver, M. B. (2024). Missing Puzzle Pieces in Dementia Research: HCN Channels and Theta Oscillations. *Aging and Disease*, 15(1), 22-42. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0607>
- Khare, S. K., & Acharya, U. R. (2023). Adazd-Net: Automated adaptive and explainable Alzheimer's disease detection system using EEG signals. *Knowledge-Based Systems*, 278, 110858. <https://doi.org/10.1016/j.knosys.2023.110858>
- Khoo, T., Jones, B., Chin, A., Terrett, A., Voshaar, M., Hoogland, W., March, L., Beaton, D., Gazel, U., Shea, B., Tugwell, P., Flurey, C.-A., & Proudman, S. (2023). Defining independence: A scoping review by the OMERACT patient perspective of remission in rheumatoid arthritis group. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 58, 152152. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152152>
- Kiesel, A., Miller, J., Jolicœur, P., & Brisson, B. (2008). Measurement of ERP latency differences: A comparison of single-participant and jackknife-based scoring methods. *Psychophysiology*, 45(2), 250-274. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00618.x>
- Kim, M.-S., Kim, Y., Choi, H., Kim, W., Park, S., Lee, D., Kim, D. K., Kim, H. J., Choi, H., Hyun, D.-W., Lee, J.-Y., Choi, E. Y., Lee, D.-S., Bae, J.-W., & Mook-Jung, I. (2020). Transfer of a healthy microbiota reduces amyloid and tau pathology in an Alzheimer's disease animal model. *Gut*, 69(2), 283-294. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317431>
- Kinney, J. W., Bemiller, S. M., Murtishaw, A. S., Leisgang, A. M., Salazar, A. M., & Lamb, B. T. (2018). Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 575-590. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>
- Kisler, K., Nelson, A. R., Montagne, A., & Zlokovic, B. V. (2017). Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(7), 419-434. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.48>
- Kitwood, T., & Bredin, K. (1992). Towards a theory of dementia care: Personhood and well-being. *Ageing and Society*, 12, 269-287. <https://doi.org/10.1017/s0144686x0000502x>
- Kivisäkk, P., Carlyle, B. C., Sweeney, T., Quinn, J. P., Ramirez, C. E., Trombetta, B. A., Mendes, M., Brock, M., Rubel, C., Czerkowiec, J., Graham, D., & Arnold, S. E. (2022). Increased levels of the synaptic proteins PSD-95, SNAP-25, and neurogranin in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01002-x>
- Klein, W. L. (2013). Synaptotoxic Amyloid- β Oligomers: A Molecular Basis for the Cause, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(s1), S49-S65. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-129039>
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29(2), 169-195. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3)
- Klimesch, W. (2012). Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 606-617. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.007>
- Knyazeva, M. G., Carmeli, C., Khadivi, A., Ghika, J., Meuli, R., & Frackowiak, R. S. (2013). Evolution of source EEG synchronization in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(3), 694-705. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.012>
- Knyazeva, M. G., Kiper, D. C., Vildavski, V. Y., Despland, P. A., Maeder-Ingvar, M., & Innocenti, G. M. (1999). Visual Stimulus-Dependent Changes in Interhemispheric EEG Coherence in Humans. *Journal of Neurophysiology*, 82(6), 3095-3107. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.6.3095>
- Koelewijn, L., Bompas, A., Tales, A., Brookes, M. J., Muthukumaraswamy, S. D., Bayer, A., & Singh, K. D. (2017). Alzheimer's disease disrupts alpha and beta-band resting-state oscillatory network connectivity. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2347-2357. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.04.018>
- Koenig, T., Prichep, L., Dierks, T., Hubl, D., Wahlund, L. O., John, E. R., & Jelic, V. (2005). Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 26(2), 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.008>
- Koga, H., Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2011). Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control. *Ageing Research Reviews*, 10(2), 205-215. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.02.001>
- Kong, C. M., Lee, X. W., & Wang, X. (2013). Telomere shortening in human diseases. *The FEBS Journal*, 280(14), 3180-3193. <https://doi.org/10.1111/febs.12326>
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2), 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>
- Koronyo, Y., Biggs, D., Barron, E., Boyer, D. S., Pearlman, J. A., Au, W. J., Kile, S. J., Blanco, A., Fuchs, D.-T., Ashfaq, A., Frautschy, S., Cole, G. M., Miller, C. A., Hinton, D. R., Verdooner, S. R., Black, K. L., & Koronyo-Hamaoui, M. (2017). Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight*, 2(16), e93621. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93621>
- Koronyo-Hamaoui, M., Koronyo, Y., Ljubimov, A. V., Miller, C. A., Ko, M. K., Black, K. L., Schwartz, M., & Farkas, D. L. (2011). Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *NeuroImage*, 54, S204-S217. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.020>

- Kovacs, G. G. (2015). Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 41(1), 3-23. <https://doi.org/10.1111/nan.12208>
- Kramberger, M. G., Kåreholt, I., Andersson, T., Winblad, B., Eriksdotter, M., & Jelic, V. (2013, diciembre 1). *Association between EEG Abnormalities and CSF Biomarkers in a Memory Clinic Cohort.* | EBSCOhost. <https://doi.org/10.1159/000351677>
- Kramer, M. A., & Cash, S. S. (2012). Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 18(4), 360-372. <https://doi.org/10.1177/1073858411422754>
- Krasemann, S., Madore, C., Cialic, R., Baufeld, C., Calcagno, N., Fatimy, R. E., Beckers, L., O'Loughlin, E., Xu, Y., Fanek, Z., Greco, D. J., Smith, S. T., Tweet, G., Humulock, Z., Zrzavy, T., Conde-Sanroman, P., Gacias, M., Weng, Z., Chen, H., ... Butovsky, O. (2017). The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity*, 47(3), 566-581.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.008>
- Kruschke, J. (2014). *Doing Bayesian Data Analysis: A Tutorial with R, JAGS, and Stan* (2nd edition). Academic Press.
- Kubota, T., Gajera, P. K., & Kuroda, N. (2021). Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy & Behavior*, 115, 107682. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107682>
- Kubová, Z., Kremláček, J., Vališ, M., Langrová, J., Szanyi, J., Vít, F., & Kuba, M. (2010). Visual evoked potentials to pattern, motion and cognitive stimuli in Alzheimer's disease. *Documenta Ophthalmologica*, 121(1), 37-49. <https://doi.org/10.1007/s10633-010-9230-5>
- Kuiper, J. S., Zuidersma, M., Oude Voshaar, R. C., Zuidema, S. U., van den Heuvel, E. R., Stolk, R. P., & Smidt, N. (2015). Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Research Reviews*, 22, 39-57. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.04.006>
- 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 Aβ, tau, immunity and lipid processing. *Nature Genetics*, 51(3), 414-430. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0358-2>
- Kurimoto, R., Ishii, R., Canuet, L., Ikezawa, K., Iwase, M., Azechi, M., Aoki, Y., Ikeda, S., Yoshida, T., Takahashi, H., Nakahachi, T., Kazui, H., & Takeda, M. (2012). Induced oscillatory responses during the Sternberg's visual memory task in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 59(4), 4132-4140. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.061>
- Kwa, V. I. H., Weinstein, H. C., Posthumus Meyjes, E. F., Van Royen, E. A., Bour, L. J., Verhoeff, P. N. L. G., & Ongerboer de Visser, B. W. (1993). Spectral analysis of the EEG and 99m-Tc-HMPAO SPECT-scan in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 33(2), 100-107. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90308-Z](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90308-Z)
- Kwak, Y. T. (2006). Quantitative EEG Findings in Different Stages of Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(5), 457. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000223453.47663.63>
- La Joie, R., Visani, A. V., Baker, S. L., Brown, J. A., Bourakova, V., Cha, J., Chaudhary, K., Edwards, L., Iaccarino, L., Janabi, M., Lesman-Segev, O. H., Miller, Z. A., Perry, D. C., O'Neil, J. P., Pham, J., Rojas, J. C., Rosen, H. J., Seeley, W. W., Tsai, R. M., ... Rabinovici, G. D. (2020). Prospective longitudinal atrophy in Alzheimer's disease correlates with the intensity and topography of baseline tau-PET. *Science Translational Medicine*, 12(524), eaau5732. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5732>
- Lai, C.-L., Lin, R.-T., Liou, L.-M., Hsu, C.-Y., Hsieh, H.-Y., & Liu, C.-K. (2010). The effects of metabolic syndrome and apolipoprotein E4 on cognitive event-related potentials. *Biological Psychology*, 83(1), 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.10.004>
- Lai, C.-L., Lin, R.-T., Liou, L.-M., & Liu, C.-K. (2010). The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 121(2), 194-199. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.11.001>
- Lau, Z. J., Pham, T., Chen, S. H. A., & Makowski, D. (2022). Brain entropy, fractal dimensions and predictability: A review of complexity measures for EEG in healthy and neuropsychiatric populations. *European Journal of Neuroscience*, 56(7), 5047-5069. <https://doi.org/10.1111/ejn.15800>
- Lazarou, I., Georgiadis, K., Nikolopoulos, S., Oikonomou, V. P., Stavropoulos, T. G., Tsolaki, A., Kompatsiaris, I., & Tsolaki, M. (2022). Exploring Network Properties Across Preclinical Stages of Alzheimer's Disease Using a Visual Short-Term Memory and Attention Task with High-Density Electroencephalography: A Brain-Connectome Neurophysiological Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 87(2), 643-664. <https://doi.org/10.3233/JAD-215421>
- Lee, S., Viqar, F., Zimmerman, M. E., Narkhede, A., Tosto, G., Benzinger, T. L. S., Marcus, D. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Cairns, N. J., Holtzman, D. M., Buckles, V., Ghetti, B., McDade, E., Martins, R. N., Saykin, A. J., Masters, C. L., Ringman, J. M., ... Network, for the D. I. A. (2016). White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: Evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. *Annals of Neurology*, 79(6), 929-939. <https://doi.org/10.1002/ana.24647>
- Lee, S.-H., Park, Y.-M., Kim, D.-W., & Im, C.-H. (2010). Global synchronization index as a biological correlate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroscience Research*, 66(4), 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.12.004>
- Leng, F., & Edison, P. (2021). Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? *Nature Reviews. Neurology*, 17(3), 157-172. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
- Leon-Ariza, J. S., Mosquera, M. A., Siomin, V., Fonseca, A., Leon-Ariza, D. S., Gualdrón, M. A., & Leon-Sarmiento, F. E. (2022). The Vagus Nerve Somatosensory-evoked Potential in Neural Disorders: Systematic Review and Illustrative Vignettes. *Clinical EEG and Neuroscience*, 53(3), 256-263. <https://doi.org/10.1177/15500594211001221>
- Lesinger, K., Rosenthal, G., Pierce, K., Courchesne, E., Dinstein, I., & Avidan, G. (2023). Functional connectivity of the human face network exhibits right hemispheric lateralization from infancy to adulthood. *Scientific Reports*, 13(1), 20831. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47581-z>
- Leuchter, A. F., Dunkin, J. J., Lufkin, R. B., Anzai, Y., Cook, I. A., & Newton, T. F. (1994). Effect of white matter disease on functional connections in the aging brain. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(11), 1347-1354. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.11.1347>
- Leuzy, A., Chiotis, K., Lemoine, L., Gillberg, P.-G., Almkvist, O., Rodriguez-Vieitez, E., & Nordberg, A. (2019). Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—Still a challenge. *Molecular Psychiatry*, 24(8), 1112-1134. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0342-8>
- Li, J., Broster, L. S., Jicha, G. A., Munro, N. B., Schmitt, F. A., Abner, E., Kryscio, R., Smith, C. D., & Jiang, Y. (2017). A cognitive electrophysiological signature differentiates amnesic mild cognitive impairment from normal aging. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0229-3>

- Li, J., Cao, D., Dimakopoulos, V., Shi, W., Yu, S., Fan, L., Stieglitz, L., Imbach, L., Sarnthein, J., & Jiang, T. (2022). Anterior–Posterior Hippocampal Dynamics Support Working Memory Processing. *Journal of Neuroscience*, 42(3), 443–453. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1287-21.2021>
- Li, L., & Hölscher, C. (2007). Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: A review. *Brain Research Reviews*, 56(2), 384–402. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.09.001>
- Li, R., Nguyen, T., Potter, T., & Zhang, Y. (2019). Dynamic cortical connectivity alterations associated with Alzheimer's disease: An EEG and fNIRS integration study. *NeuroImage: Clinical*, 21, 101622. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101622>
- Li, X., Yang, C., Xie, P., Han, Y., Su, R., Li, Z., & Liu, Y. (2021). The diagnosis of amnesic mild cognitive impairment by combining the characteristics of brain functional network and support vector machine classifier. *Journal of Neuroscience Methods*, 363, 109334. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2021.109334>
- Liguori, I., Russo, Gennaro, Curcio, Francesco, Bulli, Giulia, Aran, Luisa, Della-Morte, David, Gargiulo, Gaetano, Testa, Gianluca, Cacciatore, Francesco, Bonaduce, Domenico, & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Lim, Y. Y., & Mormino, E. C. (2017). APOE genotype and early β -amyloid accumulation in older adults without dementia. *Neurology*, 89(10), 1028–1034. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004336>
- Lin, F. R., Metter, E. J., O'Brien, R. J., Resnick, S. M., Zonderman, A. B., & Ferrucci, L. (2011). Hearing Loss and Incident Dementia. *Archives of Neurology*, 68(2), 214–220. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.362>
- Lindín, M., Correa, K., Zurrón, M., & Díaz, F. (2013). Mismatch negativity (MMN) amplitude as a biomarker of sensory memory deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00079>
- Lister, J. J., Harrison Bush, A. L., Andel, R., Matthews, C., Morgan, D., & Edwards, J. D. (2016). Cortical auditory evoked responses of older adults with and without probable mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1279–1287. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.007>
- Liu, C.-C., Zhao, N., Fu, Y., Wang, N., Linares, C., Tsai, C.-W., & Bu, G. (2017). ApoE4 Accelerates Early Seeding of Amyloid Pathology. *Neuron*, 96(5), 1024–1032.e3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.11.013>
- Liu, C.-J., Huang, C.-F., Chou, C.-Y., Kuo, W., Lin, Y.-T., Hung, C.-M., Chen, T.-C., & Ho, M.-C. (2012). Age- and disease-related features of task-related brain oscillations by using mutual information. *Brain and Behavior*, 2(6), 754–762. <https://doi.org/10.1002/brb3.93>
- Liu, J., Harris, A., & Kanwisher, N. (2005). Stages of Processing in Face Perception: An Meg Study. *En Social Neuroscience*. Psychology Press.
- Liu, M., Liu, B., Ye, Z., & Wu, D. (2023). Bibliometric analysis of electroencephalogram research in mild cognitive impairment from 2005 to 2022. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1128851>
- Liu, X., Qi, H., Wang, S., & Wan, M. (2006). Wavelet-based estimation of EEG coherence during Chinese Stroop task. *Computers in Biology and Medicine*, 36(12), 1303–1315. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2005.08.002>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Livint Popa, L., Dragoş, H.-M., Strliciu, Ştefan, Pantelemon, C., Mureşanu, I., Dina, C., Văcăraş, V., & Mureşanu, D. (2021). Added Value of QEEG for the Differential Diagnosis of Common Forms of Dementia. *Clinical EEG and Neuroscience*, 52(3), 201–210. <https://doi.org/10.1177/1550059420971122>
- Lizio, R., Del Percio, C., Marzano, N., Soricelli, A., Yener, G. G., Başar, E., Mundi, C., De Rosa, S., Triggiani, A. I., Ferri, R., Arnaldi, D., Nobili, F. M., Cordone, S., Lopez, S., Carducci, F., Santi, G., Gesualdo, L., Rossini, P. M., Cavado, E., ... Babiloni, C. (2016). Neurophysiological Assessment of Alzheimer's Disease Individuals by a Single Electroencephalographic Marker. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49(1), 159–177. <https://doi.org/10.3233/JAD-143042>
- Locatelli, T., Cursi, M., Liberati, D., Franceschi, M., & Comi, G. (1998). EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(3), 229–237. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00129-6](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00129-6)
- López, M. E., Cuesta, P., Garcés, P., Castellanos, P. N., Aurtinetxe, S., Bajo, R., Marcos, A., Delgado, M. L., Montejo, P., López-Pantoja, J. L., Maestú, F., & Fernandez, A. (2014). MEG spectral analysis in subtypes of mild cognitive impairment. *AGE*, 36(3), 1095–1112. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9624-5>
- López, M. E., Engels, M. A., van Straaten, E. C. W., Bajo, R., Delgado, M. L., Scheltens, P., Hillebrand, A., Stam, C. J., & Maestú, F. (2017). MEG Beamformer-Based Reconstructions of Functional Networks in Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00107>
- López, M. E., Garcés, P., Cuesta, P., Castellanos, N. P., Aurtinetxe, S., Bajo, R., Marcos, A., Montenegro, M., Yubero, R., del Pozo, F., Sancho, M., & Maestú, F. (2014). Synchronization during an internally directed cognitive state in healthy aging and mild cognitive impairment: A MEG study. *AGE*, 36(3), 1389–1406. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9643-2>
- López, M. E., Turrero, A., Cuesta, P., López-Sanz, D., Bruña, R., Marcos, A., Gil, P., Yus, M., Barabash, A., Cabranes, J. A., Maestú, F., & Fernández, A. (2016). Searching for Primary Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Multivariate Follow-Up Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(1), 133–143. <https://doi.org/10.3233/JAD-151034>
- López Zunini, R. A., Knoefel, F., Lord, C., Dzuali, F., Breau, M., Sweet, L., Goubran, R., & Taler, V. (2016). Event-related potentials elicited during working memory are altered in mild cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*, 109, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.09.012>
- López-Cuenca, I., de Hoz, R., Salobar-García, E., Elvira-Hurtado, L., Rojas, P., Fernández-Albarral, J. A., Barabash, A., Salazar, J. J., Ramírez, A. I., & Ramírez, J. M. (2020). Macular Thickness Decrease in Asymptomatic Subjects at High Genetic Risk of Developing Alzheimer's Disease: An OCT Study. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061728>
- López-Cuenca, I., Nebreda, A., García-Colomo, A., Salobar-García, E., de Frutos-Lucas, J., Bruña, R., Ramírez, A. I., Ramírez-Torano, F., Salazar, J. J., Barabash, A., Gil, P., Maestú, F., Ramírez, J. M., & de Hoz, R. (2023). Early visual alterations in individuals at-risk of Alzheimer's disease: A multidisciplinary approach. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01166-0>

- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell*, 153(6), 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- López-Sanz, D., Bruña, R., Garcés, P., Camara, C., Serrano, N., Rodríguez-Rojo, I. C., Delgado, M. L., Montenegro, M., López-Higes, R., Yus, M., & Maestú, F. (2016). Alpha band disruption in the AD-continuum starts in the Subjective Cognitive Decline stage: A MEG study. *Scientific Reports*, 6(1), 37685. <https://doi.org/10.1038/srep37685>
- López-Sanz, D., Bruña, R., Garcés, P., Martín-Buro, M. C., Walter, S., Delgado, M. L., Montenegro, M., López Higes, R., Marcos, A., & Maestú, F. (2017). Functional Connectivity Disruption in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment: A Common Pattern of Alterations. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00109>
- Lorenzo-López, L., Amenedo, E., Pazo-Alvarez, P., & Cadaveira, F. (2004). Pre-attentive detection of motion direction changes in normal aging. *NeuroReport*, 15(17), 2633.
- Luck, S. J. (2005). Ten simple rules for designing ERP experiments. *Event-related potentials: a methods handbook*, 17-32.
- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique, second edition*. MIT Press.
- Luckhaus, C., Grass-Kapanke, B., Blaeser, I., Ihl, R., Supprian, T., Winterer, G., Zielasek, J., & Brinkmeyer, J. (2008). Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): Results of a 1-year follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1148-1155. <https://doi.org/10.1002/gps.2042>
- Lv, Y.-N., Cui, Y., Zhang, B., & Huang, S.-M. (2022). Sleep deficiency promotes Alzheimer's disease development and progression. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1053942>
- Lydon, E. A., Nguyen, L. T., Shende, S. A., Chiang, H.-S., Spence, J. S., & Mudar, R. A. (2022). EEG theta and alpha oscillations in early versus late mild cognitive impairment during a semantic Go/NoGo task. *Behavioural Brain Research*, 416, 113539. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113539>
- Maestú, F., Baykova, E., Ruiz, J. M., Montejo, P., Montenegro, M., Llanero, M., Solesio, E., Gil, P., Yubero, R., Paul, N., Pozo, F., & Nevado, A. (2011). Increased biomagnetic activity in healthy elderly with subjective memory complaints. *Clinical Neurophysiology*, 122(3), 499-505. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.08.004>
- Maestú, F., Campo, P., Del Río, D., Moratti, S., Gil-Gregorio, P., Fernández, A., Capilla, A., & Ortiz, T. (2008). Increased biomagnetic activity in the ventral pathway in mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 119(6), 1320-1327. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.105>
- Maestú, F., & Fernández, A. (2020). Role of Magnetoencephalography in the Early Stages of Alzheimer Disease. *Neuroimaging Clinics*, 30(2), 217-227. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2020.01.003>
- Maestú, F., Yubero, R., Moratti, S., Campo, P., Gil-Gregorio, P., Paul, N., Solesio, E., del Pozo, F., & Nevado, A. (2011). Brain Activity Patterns in Stable and Progressive Mild Cognitive Impairment During Working Memory as Evidenced by Magnetoencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28(2), 202. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182121743>
- Mahoney, C. J., Ridgway, G. R., Malone, I. B., Downey, L. E., Beck, J., Kinnunen, K. M., Schmitz, N., Golden, H. L., Rohrer, J. D., Schott, J. M., Rossor, M. N., Ourselin, S., Mead, S., Fox, N. C., & Warren, J. D. (2014). Profiles of white matter tract pathology in frontotemporal dementia. *Human Brain Mapping*, 35(8), 4163-4179. <https://doi.org/10.1002/hbm.22468>
- Månsson, K., Söderholm, M., Berhin, I., Pessah-Rasmussen, H., & Ullberg, T. (2024). The Post-Stroke Checklist: Longitudinal use in routine clinical practice during first year after stroke. *BMC Cardiovascular Disorders*, 24(1), 601. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04239-6>
- Mantik, K. E. K., Kim, S., Gu, B., Moon, S., Kwak, H.-B., Park, D.-H., & Kang, J.-H. (2023). Repositioning of Anti-Diabetic Drugs against Dementia: Insight from Molecular Perspectives to Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), Article 14. <https://doi.org/10.3390/ijms24141450>
- Mao, P. (2013). Oxidative Stress and Its Clinical Applications in Dementia. *Journal of Neurodegenerative Diseases*, 2013(1), 319898. <https://doi.org/10.1155/2013/319898>
- Marchi, S., Guilbaud, E., Tait, S. W. G., Yamazaki, T., & Galluzzi, L. (2023). Mitochondrial control of inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 23(3), 159-173. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00760-x>
- Martínez-Cañada, P., Perez-Valero, E., Minguillon, J., Pelayo, F., López-Gordo, M., & Morillas, C. (2023). Combining aperiodic 1/f slopes and brain simulation: An EEG/MEG proxy marker of excitation/inhibition imbalance in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 15, e12477. <https://doi.org/10.1002/dad2.12477>
- Marx, G. A., Koenigsberg, D. G., McKenzie, A. T., Kauffman, J., Hanson, R. W., Whitney, K., Signaevsky, M., Prastawa, M., Iida, M. A., White, C. L., Walker, J. M., Richardson, T. E., Koll, J., Fernandez, G., Zeineh, J., Cordon-Cardo, C., Crary, J. F., Farrell, K., & The PART working group. (2022). Artificial intelligence-derived neurofibrillary tangle burden is associated with antemortem cognitive impairment. *Acta Neuropathologica Communications*, 10(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01457-x>
- Mathers, C. D., Iburg, K. M., Salomon, J. A., Tandon, A., Chatterji, S., Ustün, B., & Murray, C. J. (2004). Global patterns of healthy life expectancy in the year 2002. *BMC Public Health*, 4(66). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-4-66>
- Mattsson, N., Andreasson, U., Zetterberg, H., Blennow, K., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). Association of Plasma Neurofilament Light With Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 74(5), 557-566. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.6117>
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Janelidze, S., Insel, P. S., Andreasson, U., Stomrud, E., Palmqvist, S., Baker, D., Tan Hehir, C. A., Jeromin, A., Hanlon, D., Song, L., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., Hansson, O., Blennow, K., & On behalf of the ADNI Investigators. (2016). Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology*, 87(17), 1827-1835. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003246>
- Mazaheri, A., & Picton, T. W. (2005). EEG spectral dynamics during discrimination of auditory and visual targets. *Cognitive Brain Research*, 24(1), 81-96. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.12.013>
- Mazaheri, A., Segal, K., Olichney, J., Yang, J.-C., Niu, Y.-Q., Shapiro, K., & Bowman, H. (2018). EEG oscillations during word processing predict MCI conversion to Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 17, 188-197. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.009>
- McBride, J. C., Zhao, X., Munro, N. B., Smith, C. D., Jicha, G. A., Hively, L., Broster, L. S., Schmitt, F. A., Kryscio, R. J., & Jiang, Y. (2014). Spectral and complexity analysis of scalp EEG characteristics for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 114(2), 153-163. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2014.01.019>
- McCusker, M. C., Lew, B. J., & Wilson, T. W. (2021). Three-Year Reliability of MEG Visual and Somatosensory Responses. *Cerebral Cortex*, 31(5), 2534-2548. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa372>

- McGrath, E. R., Beiser, A. S., DeCarli, C., Plourde, K. L., Vasan, R. S., Greenberg, S. M., & Seshadri, S. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*, 89(24), 2447-2454. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004741>
- McKee, A. C., Au, R., Cabral, H. J., Kowall, N. W., Seshadri, S., Kubilus, C. A., Drake, J., & Wolf, P. A. (2006). Visual association pathology in preclinical Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 65(6), 621-630. <https://doi.org/10.1097/00005072-200606000-00010>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-939. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- McKhann, G., Knopman, D., Chertkow, H., Hyman, B., Jack Jr., C., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to 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), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Meehan, C. E., Schantell, M., Wiesman, A. I., Wolfson, S. L., O'Neill, J., Bares, S. H., Johnson, C. M., May, P. E., Murman, D. L., & Wilson, T. W. (2023). Oscillatory markers of neuroHIV-related cognitive impairment and Alzheimer's disease during attentional interference processing. *Aging (Albany NY)*, 15(2), 524-541. <https://doi.org/10.18632/aging.204496>
- Meghdadi, A. H., Karić, M. S., McConnell, M., Rupp, G., Richard, C., Hamilton, J., Salat, D., & Berka, C. (2021). Resting state EEG biomarkers of cognitive decline associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *PLOS ONE*, 16(2), e0244180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244180>
- Mehraam, R., Kaiser, M., Cromarty, R., Graziadio, S., O'Brien, J. T., Killen, A., Taylor, J.-P., & Peraza, L. R. (2020). Weighted network measures reveal differences between dementia types: An EEG study. *Human Brain Mapping*, 41(6), 1573-1590. <https://doi.org/10.1002/hbm.24896>
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS ONE*, 7(6), e38268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>
- Menšíková, K., Matěj, R., Colosimo, C., Rosales, R., Tučková, L., Ehrmann, J., Hraboš, D., Kolaříková, K., Vodička, R., Vrtěl, R., Procházka, M., Nevrlý, M., Kaiserová, M., Kurčová, S., Otruba, P., & Kaňovský, P. (2022). Lewy body disease or diseases with Lewy bodies? *Npj Parkinson's Disease*, 8(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00273-9>
- Michels, L., Muthuraman, M., Anwar, A. R., Kollias, S., Leh, S. E., Riese, F., Unschuld, P. G., Siniatchkin, M., Gietl, A. F., & Hock, C. (2017). Changes of Functional and Directed Resting-State Connectivity Are Associated with Neuronal Oscillations, ApoE Genotype and Amyloid Deposition in Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00304>
- Milikovskiy, D. Z., Ofer, J., Senatorov, V. V., Friedman, A. R., Prager, O., Sheintuch, L., Elazari, N., Veksler, R., Zelig, D., Weissberg, I., Bar-Klein, G., Swissa, E., Hanael, E., Ben-Arie, G., Schefenbauer, O., Kamintsky, L., Saar-Ashkenazy, R., Shelef, I., Shamir, M. H., ... Friedman, A. (2019). Paroxysmal slow cortical activity in Alzheimer's disease and epilepsy is associated with blood-brain barrier dysfunction. *Science Translational Medicine*, 11(521), eaaw8954. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaw8954>
- Miller, J., Patterson, T., & Ulrich, R. (1998). Jackknife-based method for measuring LRP onset latency differences. *Psychophysiology*, 35(1), 99-115. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3510099>
- Miltiadous, A., Gionanidis, E., Tzamourta, K. D., Giannakeas, N., & Tzallas, A. T. (2023). DICE-Net: A Novel Convolution-Transformer Architecture for Alzheimer Detection in EEG Signals. *IEEE Access*, 11, 71840-71858. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2023.3294618>
- Miltiadous, A., Tzamourta, K. D., Afrantou, T., Ioannidis, P., Grigoriadis, N., Tsalikakis, D. G., Angelidis, P., Tspouras, M. G., Glavas, E., Giannakeas, N., & Tzallas, A. T. (2023). A Dataset of Scalp EEG Recordings of Alzheimer's Disease, Frontotemporal Dementia and Healthy Subjects from Routine EEG. *Data*, 8(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/data8060095>
- Miltiadous, A., Tzamourta, K. D., Aspiotis, V., Afrantou, T., Tspouras, M. G., Giannakeas, N., Glavas, E., & Tzallas, A. T. (2023). Enhanced Alzheimer's disease and Frontotemporal Dementia EEG Detection: Combining lightGBM Gradient Boosting with Complexity Features. *2023 IEEE 36th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*, 876-881. <https://doi.org/10.1109/CBMS58004.2023.00335>
- Mima, T., Oluwatimilehin, T., Hiraoka, T., & Hallett, M. (2001). Transient Interhemispheric Neuronal Synchrony Correlates with Object Recognition. *The Journal of Neuroscience*, 21(11), 3942-3948. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-11-03942.2001>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España. (2019). *Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023)*. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España.
- Miraglia, F., Vecchio, F., Pappalettera, C., Nucci, L., Cotelli, M., Judica, E., Ferreri, F., & Rossini, P. M. (2022). Brain Connectivity and Graph Theory Analysis in Alzheimer's and Parkinson's Disease: The Contribution of Electrophysiological Techniques. *Brain Sciences*, 12(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/brainsci12030402>
- Missonnier, P., Deiber, M.-P., Gold, G., Herrmann, F. R., Millet, P., Michon, A., Fazio-Costa, L., Ibañez, V., & Giannakopoulos, P. (2007). Working memory load-related electroencephalographic parameters can differentiate progressive from stable mild cognitive impairment. *Neuroscience*, 150(2), 346-356. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.09.009>
- Missonnier, P., Gold, G., Herrmann, F. R., Fazio-Costa, L., Michel, J.-P., Deiber, M.-P., Michon, A., & Giannakopoulos, P. (2006). Decreased Theta Event-Related Synchronization during Working Memory Activation Is Associated with Progressive Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(3), 250-259. <https://doi.org/10.1159/000094974>
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439-451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Mo, R., Jiang, M., Xu, H., & Jia, R. (2024). Effect of probiotics on cognitive function in adults with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina Clínica (English Edition)*, 162(12), 565-573. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2024.01.011>

- Monllor, P., Cervera-Ferri, A., Lloret, M.-A., Esteve, D., Lopez, B., Leon, J.-L., & Lloret, A. (2021). Electroencephalography as a Non-Invasive Biomarker of Alzheimer's Disease: A Forgotten Candidate to Substitute CSF Molecules? *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), Article 19. <https://doi.org/10.3390/ijms221910889>
- Montagne, A., Nation, D. A., Sagare, A. P., Barisano, G., Sweeney, M. D., Chakhoyan, A., Pachicano, M., Joe, E., Nelson, A. R., D'Orazio, L. M., Buennagel, D. P., Harrington, M. G., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Ringman, J. M., Schneider, L. S., Morris, J. C., Reiman, E. M., Caselli, R. J., ... Zlokovic, B. V. (2020). APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature*, 581(7806), 71-76. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>
- Moreira, P. I. (2012). Alzheimer's Disease and Diabetes: An Integrative View of the Role of Mitochondria, Oxidative Stress, and Insulin. *Journal of Alzheimer's Disease*, 30(s2), S199-S215. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111127>
- Moretti, D. V., Frisoni, G. B., Pievani, M., Rosini, S., Geroldi, C., Binetti, G., & Rossini, P. M. (2008). Cerebrovascular Disease and Hippocampal Atrophy Are Differently Linked to Functional Coupling of Brain Areas: An EEG Coherence Study in MCI Subjects. *Journal of Alzheimer's Disease*, 14(3), 285-299. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-14303>
- Moretti, D. V., Paternicò, D., Binetti, G., Zanetti, O., & Frisoni, G. B. (2013). EEG upper/low alpha frequency power ratio relates to temporo-parietal brain atrophy and memory performances in mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00063>
- Moschos, M., Markopoulos, I., Chatziralli, I., Rouvas, A., Papageorgiou, S., Ladas, I., & Vassilopoulos, D. (2012). Structural and Functional Impairment of the Retina and Optic Nerve in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer research*, 9, 782-788. <https://doi.org/10.2174/156720512802455340>
- Moskalev, A. A., Shaposhnikov, M. V., Plyusnina, E. N., Zhavoronkov, A., Budovsky, A., Yanai, H., & Fraifeld, V. E. (2013). The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing Research Reviews*, 12(2), 661-684. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.02.001>
- Movahed, R. A., & Rezaeian, M. (2022). Automatic Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Based on Spectral, Functional Connectivity, and Nonlinear EEG-Based Features. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022(1), 2014001. <https://doi.org/10.1155/2022/2014001>
- Müller, T. J., Thome, J., Chiaramonti, R., Dierks, T., Maurer, K., Fallgatter, A. J., Frölich, L., Scheubeck, M., & Strik, W. K. (1997). A comparison of gEEG and HMPAO-SPECT in relation to the clinical severity of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 247(5), 259-263. <https://doi.org/10.1007/BF02900304>
- Musaeus, C. S., Engedal, K., Høgh, P., Jelic, V., Mørup, M., Naik, M., Oeksengaard, A.-R., Snaedal, J., Wahlund, L.-O., Waldemar, G., & Andersen, B. B. (2018). EEG Theta Power Is an Early Marker of Cognitive Decline in Dementia due to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(4), 1359-1371. <https://doi.org/10.3233/JAD-180300>
- Musaeus, C. S., Engedal, K., Høgh, P., Jelic, V., Mørup, M., Naik, M., Oeksengaard, A.-R., Snaedal, J., Wahlund, L.-O., Waldemar, G., & Andersen, B. B. (2019). Oscillatory connectivity as a diagnostic marker of dementia due to Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 130(10), 1889-1899. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.016>
- Musaeus, C. S., Nielsen, M. S., & Høgh, P. (2019). Altered Low-Frequency EEG Connectivity in Mild Cognitive Impairment as a Sign of Clinical Progression. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(3), 947-960. <https://doi.org/10.3233/JAD-181081>
- Musaeus, C. S., Nielsen, M. S., Musaeus, J. S., & Høgh, P. (2020). Electroencephalographic Cross-Frequency Coupling as a Sign of Disease Progression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00790>
- Musaeus, C. S., Nielsen, M. S., Østerbye, N. N., & Høgh, P. (2018). Decreased Parietal Beta Power as a Sign of Disease Progression in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(2), 475-487. <https://doi.org/10.3233/JAD-180384>
- Muscuso, E. G., Costanzo, E., Daniele, O., Maugeri, D., Natale, E., & Caravaglios, G. (2006). Auditory event-related potentials in subcortical vascular cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 113(11), 1779-1786. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0574-7>
- Nakamura, A., Cuesta, P., Fernández, A., Arahata, Y., Iwata, K., Kuratsubo, I., Bundo, M., Hattori, H., Sakurai, T., Fukuda, K., Washimi, Y., Endo, H., Takeda, A., Diers, K., Bajo, R., Maestú, F., Ito, K., & Kato, T. (2018). Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(5), 1470-1485. <https://doi.org/10.1093/brain/awy044>
- Nakamura, A., Cuesta, P., Kato, T., Arahata, Y., Iwata, K., Yamagishi, M., Kuratsubo, I., Kato, K., Bundo, M., Diers, K., Fernández, A., Maestú, F., & Ito, K. (2017). Early functional network alterations in asymptomatic elders at risk for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06876-8>
- Nakamura, A., Kaneko, N., Villemagne, V. L., Kato, T., Doecke, J., Doré, V., Fowler, C., Li, Q.-X., Martins, R., Rowe, C., Tomita, T., Matsuzaki, K., Ishii, K., Ishii, K., Arahata, Y., Iwamoto, S., Ito, K., Tanaka, K., Masters, C. L., & Yanagisawa, K. (2018). High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*, 554(7691), 249-254. <https://doi.org/10.1038/nature25456>
- Nasrabad, S. E., Rizvi, B., Goldman, J. E., & Brickman, A. M. (2018). White matter changes in Alzheimer's disease: A focus on myelin and oligodendrocytes. *Acta Neuropathologica Communications*, 6(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0515-3>
- Nation, D. A., Sweeney, M. D., Montagne, A., Sagare, A. P., D'Orazio, L. M., Pachicano, M., Sepehrband, F., Nelson, A. R., Buennagel, D. P., Harrington, M. G., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Ringman, J. M., Schneider, L. S., Morris, J. C., Chui, H. C., Law, M., Toga, A. W., & Zlokovic, B. V. (2019). Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nature Medicine*, 25(2), 270-276. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0297-y>
- Nedelska, Z., Schwarz, C. G., Boeve, B. F., Lowe, V. J., Reid, R. I., Przybelski, S. A., Lesnick, T. G., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Ferman, T. J., Smith, G. E., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Jack, C. R., & Kantarci, K. (2015). White matter integrity in dementia with Lewy bodies: A voxel-based analysis of diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, 36(6), 2010-2017. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.007>
- Negishi, C., Takasoh, M., Fujimoto, N., Tsuyama, Y., & Adachi-Usami, E. (2001). Visual evoked potentials in relation to visual acuity in macular disease. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 79(3), 271-276. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2001.790312.x>
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): Consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503-1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>

- Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., Wang, L.-S., Romero, K., Arneric, S. P., Redolfi, A., Orlandi, D., Frisoni, G. B., Au, R., Devine, S., Auerbach, S., Espinosa, A., Boada, M., Ruiz, A., Johnson, S. C., ... Toga, A. W. (2017). Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer's Disease. *JAMA neurology*, 74(10), 1178-1189. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2188>
- Ng, M. C., Jing, J., & Westover, M. B. (2022). A Primer on EEG Spectrograms. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 39(3), 177-183. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000736>
- Ng, S., Hornblass, A., Habibi, P., Ikramuddin, S., Chen, J., Feng, W., & Cai, D. (2025). Updates on vascular dementia. *Stroke and Vascular Neurology*. <https://doi.org/10.1136/svn-2025-004048>
- Nguyen, L. T., Mudar, R. A., Chiang, H.-S., Schneider, J. M., Maguire, M. J., Kraut, M. A., & Hart, J. (2017). Theta and Alpha Alterations in Amnesic Mild Cognitive Impairment in Semantic Go/NoGo Tasks. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00160>
- Nichols, E., Steinmetz, J. D., Vollset, S. E., Fukutaki, K., Chalek, J., Abd-Allah, F., Abdoli, A., Abualhasan, A., Abu-Gharbieh, E., Akram, T. T., Al Hamad, H., Alahdab, F., Alanezi, F. M., Alipour, V., Almustanyir, S., Amu, H., Ansari, I., Arabloo, J., Ashraf, T., ... Vos, T. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, 7(2), e105-e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- Niraula, S., Doderer, J. J., Indulkar, S., Berry, K. P., Hauser, W. L., L'Esperance, O. J., Deng, J. Z., Keeter, G., Rouse, A. G., & Subramanian, J. (2023). Excitation-inhibition imbalance disrupts visual familiarity in amyloid and non-pathology conditions. *Cell reports*, 42(1), 111946. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111946>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)*, 32(8), 523-532. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.02.009>
- Nixon, R. A. (2017). Amyloid precursor protein and endosomal-lysosomal dysfunction in Alzheimer's disease: Inseparable partners in a multifactorial disease. *The FASEB Journal*, 31(7), 2729-2743. <https://doi.org/10.1096/fj.201700359>
- Nolte, G. (2003). The magnetic lead field theorem in the quasi-static approximation and its use for magnetoencephalography forward calculation in realistic volume conductors. *Physics in Medicine and Biology*, 48(22), 3637-3652. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/22/002>
- Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados (Oficina C). (2023). *Informe C: Envejecimiento y bienestar. Una radiografía de las personas mayores*. Oficina C. <https://doi.org/10.57952/q3ze-2c39>
- Olichney, J., Xia, J., Church, K. J., & Moebius, H. J. (2022). Predictive Power of Cognitive Biomarkers in Neurodegenerative Disease Drug Development: Utility of the P300 Event-Related Potential. *Neural Plasticity*, 2022(1), 2104880. <https://doi.org/10.1155/2022/2104880>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Ossenkoppele, R., Schonhaut, D. R., Schöll, M., Lockhart, S. N., Ayakta, N., Baker, S. L., O'Neil, J. P., Janabi, M., Lazaris, A., Cantwell, A., Vogel, J., Santos, M., Miller, Z. A., Bettcher, B. M., Vossel, K. A., Kramer, J. H., Gorno-Tempini, M. L., Miller, B. L., Jagust, W. J., & Rabinovici, G. D. (2016). Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*, 139(5), 1551-1567. <https://doi.org/10.1093/brain/aww027>
- Ostrowski, J., & Rose, M. (2024). Increases in pre-stimulus theta and alpha oscillations precede successful encoding of crossmodal associations. *Scientific Reports*, 14(1), 7895. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58227-z>
- O'Toole, J. M., & Boylan, G. B. (2019). Quantitative Preterm EEG Analysis: The Need for Caution in Using Modern Data Science Techniques. *Frontiers in Pediatrics*, 7. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00174>
- Ouchani, M., Gharibzadeh, S., Jamshidi, M., & Amini, M. (2021). A Review of Methods of Diagnosis and Complexity Analysis of Alzheimer's Disease Using EEG Signals. *BioMed Research International*, 2021(1), 5425569. <https://doi.org/10.1155/2021/5425569>
- Pacheco Palha, A., & Esteves, M. F. (1997). The origin of dementia Praecox. *Schizophrenia Research*, 28(2-3), 99-103. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00117-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00117-5)
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Paitel, E. R., Otteman, C. B. D., Polking, M. C., Licht, H. J., & Nielson, K. A. (2025). Functional and effective EEG connectivity patterns in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1496235>
- Paitel, E. R., Samii, M. R., & Nielson, K. A. (2021). A systematic review of cognitive event-related potentials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 396, 112904. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112904>
- Palmqvist, S., Janelidze, S., Quiroz, Y. T., Zetterberg, H., Lopera, F., Stomrud, E., Su, Y., Chen, Y., Serrano, G. E., Leuzy, A., Mattsson-Carlgren, N., Strandberg, O., Smith, R., Villegas, A., Sepulveda-Falla, D., Chai, X., Proctor, N. K., Beach, T. G., Blennow, K., ... Hansson, O. (2020). Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*, 324(8), 772-781. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134>
- Palop, J. J., & Mucke, L. (2016). Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(12), 777-792. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.141>
- Palva, J. M., Monto, S., Kulashekhar, S., & Palva, S. (2010). Neuronal synchrony reveals working memory networks and predicts individual memory capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(16), 7580-7585. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913113107>
- Panza, F., Lozupone, M., Logroscino, G., & Imbimbo, B. P. (2019). A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(2), 73-88. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>
- Papadaniil, C. D., Kosmidou, V. E., Tsolaki, A., Tsolaki, M., Kompatsiaris, I. (Yiannis), & Hadjileontiadis, L. J. (2016). Cognitive MMN and P300 in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A high density EEG-3D vector field tomography approach. *Brain Research*, 1648, 425-433. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.07.043>
- Papaliagkas, V., Kimiskidis, V., Tsolaki, M., & Anogianakis, G. (2008). Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neuroscience*, 9(1), 107. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-107>

- Papatheodorou, S. (2019). Umbrella reviews: What they are and why we need them. *European Journal of Epidemiology*, 34(6), 543-546. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00505-6>
- Pappaletta, C., Cacciotti, A., Nucci, L., Miraglia, F., Rossini, P. M., & Vecchio, F. (2023). Approximate entropy analysis across electroencephalographic rhythmic frequency bands during physiological aging of human brain. *GeroScience*, 45(2), 1131-1145. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00710-4>
- Parihar, A., & Swami, P. (2023). EEG Classification of Alzheimer's Disease, Frontotemporal Dementia and Control Normal Subjects using Supervised Machine Learning Algorithms on various EEG Frequency Bands. *International Journal of Science, Technology and Management*, 12(6), 82-89.
- Park, J., Kim, W. J., Jung, H. W., Kim, J.-J., & Park, J. Y. (2025). Relationship between regional relative theta power and amyloid deposition in mild cognitive impairment: An exploratory study. *Frontiers in Neuroscience*, 19, 1510878. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1510878>
- Park, J. Y., Lee, K. S., An, S. K., Lee, J., Kim, J.-J., Kim, K. H., & Namkoong, K. (2012). Gamma oscillatory activity in relation to memory ability in older adults. *International Journal of Psychophysiology*, 86(1), 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.002>
- Parnetti, L., Chihi, E., Salvadori, N., D'Andrea, K., & Eusebi, P. (2019). Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0459-7>
- Parra, M., Ascencio, L., Urquina, H., Manes, F., & Ibanez, A. (2012). P300 and Neuropsychological Assessment in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Dementia. *Frontiers in Neurology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00172>
- Pascarella, A., Manzo, L., & Ferlazzo, E. (2024). Modern neurophysiological techniques indexing normal or abnormal brain aging. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 128, 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.07.001>
- Pascoal, T. A., Benedet, A. L., Ashton, N. J., Kang, M. S., Theriault, J., Chamoun, M., Savard, M., Lussier, F. Z., Tissot, C., Karikari, T. K., Ottoy, J., Mathotaarachchi, S., Stevenson, J., Massarweh, G., Schöll, M., de Leon, M. J., Soucy, J.-P., Edison, P., Blennow, K., ... Rosa-Neto, P. (2021). Microglial activation and tau propagate jointly across Braak stages. *Nature Medicine*, 27(9), 1592-1599. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01456-w>
- Paulavicius, A. M., Mizzaci, C. C., Tavares, D. R. B., Rocha, A. P., Civile, V. T., Schultz, R. R., Pinto, A. C. P. N., & Trevisani, V. F. M. (2020). Bilingualism for delaying the onset of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *European Geriatric Medicine*, 11(4), 651-658. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00326-x>
- Pedroso, R. V., Fraga, F. J., Pavarini, S. C. I., Nascimento, C. M. C., Ayán, C., & Cominetti, M. R. (2021). A Systematic Review of Altered P300 Event-Related Potential in Apolipoprotein E4 (APOE4) Carriers. *Clinical EEG and Neuroscience*, 52(3), 193-200. <https://doi.org/10.1177/1550059420959966>
- Pereira, J. B., Janelidze, S., Smith, R., Mattsson-Carlgen, N., Palmqvist, S., Teunissen, C. E., Zetterberg, H., Stomrud, E., Ashton, N. J., Blennow, K., & Hansson, O. (2021). Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, 144(11), 3505-3516. <https://doi.org/10.1093/brain/awab223>
- Pérez Díaz, J., Ramiro Fariñas, D., Aceituno Nieto, P., Escudero Martínez, J., Bueno López, C., Castillo Belmonte, A. B., de las Obras-Loscertales Sampérez, J., Fernández Morales, I., & Villuendas Hijosa, B. (2023). *Un perfil de las personas mayores en España, 2023. Indicadores estadísticos básicos* (No. 30; Informes Envejecimiento en red). <https://envejecimientoenred.csic.es/wp-content/uploads/2023/10/enred-indicadoresbasicos2023.pdf>
- Pérez-Grijalba, V., Romero, J., Pesini, P., Sarasa, L., Monleón, I., San-José, I., Arbizu, J., Martínez-Lage, P., Munuera, J., Ruiz, A., Tárraga, L., Boada, M., Sarasa, M., & The AB255 Study Group. (2019). Plasma A β 42/40 Ratio Detects Early Stages of Alzheimer's Disease and Correlates with CSF and Neuroimaging Biomarkers in the AB255 Study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 6(1), 34-41. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.41>
- Perez-Valero, E., Lopez-Gordo, M. A., Morillas, C., Pelayo, F., & Vaquero-Blasco, M. A. (2021). A Review of Automated Techniques for Assisting the Early Detection of Alzheimer's Disease with a Focus on EEG. *Journal of Alzheimer's Disease*, 80(4), 1363-1376. <https://doi.org/10.3233/JAD-201455>
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842-1857. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8)
- Pietto, M., Parra, M. A., Trujillo, N., Flores, F., García, A. M., Bustin, J., Richly, P., Manes, F., Lopera, F., Ibáñez, A., & Baez, S. (2016). Behavioral and Electrophysiological Correlates of Memory Binding Deficits in Patients at Different Risk Levels for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(4), 1325-1340. <https://doi.org/10.3233/JAD-160056>
- Pini, L., Pievani, M., Bocchetta, M., Altomare, D., Bosco, P., Cavedo, E., Galluzzi, S., Marizzoni, M., & Frisoni, G. B. (2016). Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Research Reviews*, 30, 25-48. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.002>
- Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Januszewski, S., & Czuczwar, S. J. (2020). Gut microbiota and pro/prebiotics in Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*, 12(6), 5539-5550. <https://doi.org/10.18632/aging.102930>
- Poil, S.-S., De Haan, W., van der Flier, W. M., Mansvelder, H. D., Scheltens, P., & Linkenkaer-Hansen, K. (2013). Integrative EEG biomarkers predict progression to Alzheimer's disease at the MCI stage. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00058>
- Polich, J. (1997). EEG and ERP assessment of normal aging. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 104(3), 244-256. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)96139-6](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)96139-6)
- Pons, A. J., Cantero, J. L., Atienza, M., & Garcia-Ojalvo, J. (2010). Relating structural and functional anomalous connectivity in the aging brain via neural mass modeling. *NeuroImage*, 52(3), 848-861. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.105>
- Požar, R., Giordani, B., & Kavcic, V. (2020). Effective differentiation of mild cognitive impairment by functional brain graph analysis and computerized testing. *PLOS ONE*, 15(3), e0230099. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230099>
- Pritchep, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Rausch, L., Fang, Z., Cancro, R., Torossian, C., & Reisberg, B. (2006). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiology of Aging*, 27(3), 471-481. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.021>
- Prieto del Val, L., Cantero, J. L., & Atienza, M. (2015). APOE ϵ 4 constrains engagement of encoding-related compensatory networks in amnesic mild cognitive impairment. *Hippocampus*, 25(9), 993-1007. <https://doi.org/10.1002/hipo.22422>
- Prieto del Val, L., Cantero, J. L., & Atienza, M. (2016). Atrophy of amygdala and abnormal memory-related alpha oscillations over posterior cingulate predict conversion to Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 6(1), 31859. <https://doi.org/10.1038/srep31859>

- Prieto del Val, L., Cantero, J. L., Baena, D., & Atienza, M. (2018). Damage of the temporal lobe and APOE status determine neural compensation in mild cognitive impairment. *Cortex*, 101, 136-153. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.01.018>
- Püregger, E., Walla, P., Deecke, L., & Dal-Bianco, P. (2003). Magnetoencephalographic—Features related to mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 20(4), 2235-2244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.015>
- Puri, D., Nalbalwar, S., Nandgaonkar, A., Rajput, J., & Wagh, A. (2023). Identification of Alzheimer's Disease Using Novel Dual Decomposition Technique and Machine Learning Algorithms from EEG Signals. *International Journal on Advanced Science, Engineering & Information Technology*, 13(2).
- Pusil, S., Dimitriadis, S. I., López, M. E., Pereda, E., & Maestú, F. (2019). Aberrant MEG multi-frequency phase temporal synchronization predicts conversion from mild cognitive impairment-to-Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 24, 101972. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101972>
- Pusil, S., López, M. E., Cuesta, P., Bruña, R., Pereda, E., & Maestú, F. (2019). Hypersynchronization in mild cognitive impairment: The 'X' model. *Brain*, 142(12), 3936-3950. <https://doi.org/10.1093/brain/awz320>
- RAE. (2024, enero 19). *Los números decimales y el separador decimal | Ortografía de la lengua española*. «Ortografía de la lengua española». <https://www.rae.es/ortografia/los-numeros-decimales-y-el-separador-decimal>
- Raghavachari, S., Lisman, J. E., Tully, M., Madsen, J. R., Bromfield, E. B., & Kahana, M. J. (2006). Theta Oscillations in Human Cortex During a Working-Memory Task: Evidence for Local Generators. *Journal of Neurophysiology*, 95(3), 1630-1638. <https://doi.org/10.1152/jn.00409.2005>
- Ramírez-Torano, F., Bruña, R., de Frutos-Lucas, J., Rodríguez-Rojo, I. C., Marcos de Pedro, S., Delgado-Losada, M. L., Gómez-Ruiz, N., Barabash, A., Marcos, A., López Higes, R., & Maestú, F. (2021). Functional Connectivity Hypersynchronization in Relatives of Alzheimer's Disease Patients: An Early E/I Balance Dysfunction? *Cerebral Cortex*, 31(2), 1201-1210. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa286>
- Ramos-Goicoa, M., Galdo-Álvarez, S., Díaz, F., & Zurrón, M. (2016). Effect of Normal Aging and of Mild Cognitive Impairment on Event-Related Potentials to a Stroop Color-Word Task. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(4), 1487-1501. <https://doi.org/10.3233/JAD-151031>
- Ranasinghe, K. G., Hinkley, L. B., Beagle, A. J., Mizuiri, D., Dowling, A. F., Honma, S. M., Finucane, M. M., Scherling, C., Miller, B. L., Nagarajan, S. S., & Vossel, K. A. (2014). Regional functional connectivity predicts distinct cognitive impairments in Alzheimer's disease spectrum. *NeuroImage: Clinical*, 5, 385-395. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.07.006>
- Ransmayr, G., Seppi, K., Donnemiller, E., Luginger, E., Marksteiner, J., Riccabona, G., Poewe, W., & Wenning, G. K. (2001). Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28(10), 1523-1528. <https://doi.org/10.1007/s002590100571>
- Ransohoff, R. M. (2016). How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*, 353(6301), 777-783. <https://doi.org/10.1126/science.aag2590>
- Reiman, E. M., Arboleda-Velasquez, J. F., Quiroz, Y. T., Huentelman, M. J., Beach, T. G., Caselli, R. J., Chen, Y., Su, Y., Myers, A. J., Hardy, J., Paul Vonsattel, J., Younkin, S. G., Bennett, D. A., De Jager, P. L., Larson, E. B., Crane, P. K., Keene, C. D., Kambh, M. I., Kofler, J. K., ... Jun, G. R. (2020). Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nature Communications*, 11(1), 667. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14279-8>
- Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 6(1), 11-24. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.002>
- Ribarič, S. (2023). Detecting Early Cognitive Decline in Alzheimer's Disease with Brain Synaptic Structural and Functional Evaluation. *Biomedicine*, 11(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11020355>
- Robine, J.-M. (2021). *Ageing populations: We are living longer lives, but are we healthier?* (No. UN DESA/POP/2021/TP/NO.2). United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division.
- Robine, J.-M., Jagger, C., & The Euro-Reves Group. (2003). Creating a coherent set of indicators to monitor health across Europe: The Euro-REVES 2 project. *European Journal of Public Health*, 13(suppl_3), 6-14. https://doi.org/10.1093/eurpub/13.suppl_3.6
- Rodinskaia, D., Radinski, C., & Labuhn, J. (2022). EEG coherence as a marker of functional connectivity disruption in Alzheimer's disease. *Aging and Health Research*, 2(3), 100098. <https://doi.org/10.1016/j.ahr.2022.100098>
- Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., & Park, D. C. (2009). Beta-Amyloid Deposition and the Aging Brain. *Neuropsychology Review*, 19(4), 436-450. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9118-x>
- Rodriguez, G., Nobili, F., Copello, F., Vitali, P., Gianelli, M. V., Taddei, G., Catsafados, E., & Mariani, G. (1999). 99mTCHMPAORegional Cerebral Blood Flow and Quantitative Electroencephalography in Alzheimer's Disease: A Correlative Study. *The Journal of Nuclear Medicine*, 40(4), 522-529.
- Roizen, R., Fillmore, K., Chikritzhs, T., & Stockwell, T. (2013). Light-to-moderate drinking and dementia risk: The former drinkers problem re-visited. *Addiction Research & Theory*, 21(3), 181-193. <https://doi.org/10.3109/16066359.2012.706343>
- Rossini, P. M., Del Percio, C., Pasqualetti, P., Cassetta, E., Binetti, G., Dal Forno, G., Ferreri, F., Frisoni, G., Chiovenda, P., Miniussi, C., Parisi, L., Tombini, M., Vecchio, F., & Babiloni, C. (2006). Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience*, 143(3), 793-803. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.049>
- Rossini, P. M., Di Iorio, R., Vecchio, F., Anfossi, M., Babiloni, C., Bozzali, M., Bruni, A. C., Cappa, S. F., Escudero, J., Fraga, F. J., Giannakopoulos, P., Guntekin, B., Logroscino, G., Marra, C., Miraglia, F., Panza, F., Tecchio, F., Pascual-Leone, A., & Dubois, B. (2020). Early diagnosis of Alzheimer's disease: The role of biomarkers including advanced EEG signal analysis. Report from the IFCN-sponsored panel of experts. *Clinical Neurophysiology*, 131(6), 1287-1310. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.03.003>
- Rowe, L. A., Degtyareva, N., & Doetsch, P. W. (2008). DNA damage-induced reactive oxygen species (ROS) stress response in *Saccharomyces cerevisiae*. *Free Radical Biology and Medicine*, 45(8), 1167-1177. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.07.018>
- Rozycka, A., & Liguz-Leczna, M. (2017). The space where aging acts: Focus on the GABAergic synapse. *Aging Cell*, 16(4), 634-643.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059-1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>

- Rubinsztein, D. C., Mariño, G., & Kroemer, G. (2011). Autophagy and Aging. *Cell*, 146(5), 682-695. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.030>
- Ruiz-Gómez, S. J., Gómez, C., Poza, J., Maturana-Candelas, A., Rodríguez-González, V., García, M., Tola-Arribas, M. Á., Cano, M., & Hornero, R. (2019). Analysis of Volume Conduction Effects on Different Functional Connectivity Metrics: Application to Alzheimer's Disease EEG Signals. *2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 6434-6437. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856548>
- Ruiz-Gómez, S. J., Hornero, R., Poza, J., Maturana-Candelas, A., Pinto, N., & Gómez, C. (2019). Computational modeling of the effects of EEG volume conduction on functional connectivity metrics. Application to Alzheimer's disease continuum. *Journal of Neural Engineering*, 16(6), 066019. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab4024>
- Rusted, J. M., Evans, S. L., King, S. L., Dowell, N., Tabet, N., & Tofts, P. S. (2013). APOE e4 polymorphism in young adults is associated with improved attention and indexed by distinct neural signatures. *NeuroImage*, 65, 364-373. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.010>
- Saavedra, C., Iglesias, Jaime, & Olivares, E. I. (2012). Event-Related Potentials Elicited By Face Identity Processing In Elderly Adults With Cognitive Impairment. *Experimental Aging Research*, 38(2), 220-245. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2012.660057>
- Salobar-García, E., Hoyas, I., Leal, M., de Hoz, R., Rojas, B., Ramirez, A. I., Salazar, J. J., Yubero, R., Gil, P., Triviño, A., & Ramirez, J. M. (2015). Analysis of Retinal Peripapillary Segmentation in Early Alzheimer's Disease Patients. *BioMed Research International*, 2015(1), 636548. <https://doi.org/10.1155/2015/636548>
- Salobar-García, E., Hoz, R. de, Ramirez, A. I., López-Cuenca, I., Rojas, P., Vazirani, R., Amarante, C., Yubero, R., Gil, P., Pinazo-Durán, M. D., Salazar, J. J., & Ramirez, J. M. (2019). Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. *PLOS ONE*, 14(8), e0220535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220535>
- Sankari, Z., Adeli, H., & Adeli, A. (2011). Intrahemispheric, interhemispheric, and distal EEG coherence in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 897-906. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.09.008>
- Sankari, Z., Adeli, H., & Adeli, A. (2012). Wavelet Coherence Model for Diagnosis of Alzheimer Disease. *Clinical EEG and Neuroscience*, 43(4), 268-278. <https://doi.org/10.1177/1550059412444970>
- Santos, C. Y., Johnson, L. N., Sinoff, S. E., Festa, E. K., Heindel, W. C., & Snyder, P. J. (2018). Change in retinal structural anatomy during the preclinical stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 196-209. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.01.003>
- Sasaguri, H., Nilsson, P., Hashimoto, S., Nagata, K., Saito, T., De Strooper, B., Hardy, J., Vassar, R., Winblad, B., & Saido, T. C. (2017). APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *The EMBO Journal*, 36(17), 2473-2487. <https://doi.org/10.15252/embj.201797397>
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., & Mufson, E. J. (2006a). Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 27(10), 1372-1384. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.012>
- Scheff, S. W., Price, D. A., Schmitt, F. A., & Mufson, E. J. (2006b). Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 27(10), 1372-1384. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.012>
- Scheffer, S., Hermkens, D. M. A., van der Weerd, L., de Vries, H. E., & Daemen, M. J. A. P. (2021). Vascular Hypothesis of Alzheimer Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41(4), 1265-1283. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.311911>
- Scheffer, M., Werheid, Katja, Almkvist, Ove, Lönnqvist-Akenine, Ulrika, Kathmann, Norbert, & Winblad, B. (2013). Recognition memory for emotional faces in amnesic mild cognitive impairment: An event-related potential study. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 20(1), 49-79. <https://doi.org/10.1080/13825585.2012.665021>
- Schindler, S. E., Bollinger, J. G., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., Li, Y., Gordon, B. A., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., Xiong, C., Fagan, A. M., & Bateman, R. J. (2019). High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*, 93(17), e1647-e1659. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008081>
- Sedghizadeh, M. J., Aghajani, H., Vahabi, Z., Fatemi, S. N., & Afzal, A. (2022). Network synchronization deficits caused by dementia and Alzheimer's disease serve as topographical biomarkers: A pilot study. *Brain Structure and Function*, 227(9), 2957-2969. <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02554-2>
- Sedghizadeh, M. J., Hojjati, H., Ezzatdoost, K., Aghajani, H., Vahabi, Z., & Tarighatnia, H. (2020). Olfactory response as a marker for Alzheimer's disease: Evidence from perceptual and frontal lobe oscillation coherence deficit. *PLOS ONE*, 15(12), e0243535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243535>
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595-608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Sen, P., Shah, P. P., Nativio, R., & Berger, S. L. (2016). Epigenetic Mechanisms of Longevity and Aging. *Cell*, 166(4), 822-839. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.050>
- Serrano, N., López-Sanz, D., Bruña, R., Garcés, P., Rodríguez-Rojo, I. C., Marcos, A., Crespo, D. P., & Maestú, F. (2020). Spatiotemporal Oscillatory Patterns During Working Memory Maintenance in Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline. *International Journal of Neural Systems*, 30(01), 1950019. <https://doi.org/10.1142/S0129065719500199>
- Seth, A. K., Barrett, A. B., & Barnett, L. (2015). Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(8), 3293-3297. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4399-14.2015>
- Shang, X., Roccati, E., Zhu, Z., Kiburg, K., Wang, W., Huang, Y., Zhang, X., Zhang, X., Liu, J., Tang, S., Hu, Y., Ge, Z., Yu, H., & He, M. (2023). Leading mediators of sex differences in the incidence of dementia in community-dwelling adults in the UK Biobank: A retrospective cohort study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01140-2>
- Sharpless, N. E., & DePinho, R. A. (2007). How stem cells age and why this makes us grow old. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(9), 703-713. <https://doi.org/10.1038/nrm2241>
- Shea, D., & Daggett, V. (2022). Amyloid- β Oligomers: Multiple Moving Targets. *Biophysica*, 2(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/biophysica2020010>
- Shim, Y., Yang, D. W., Ho, S., Hong, Y. J., Jeong, J. H., Park, K. H., Kim, S., Wang, M. J., Choi, S. H., & Kang, S. W. (2022). Electroencephalography for Early Detection of Alzheimer's Disease in Subjective Cognitive Decline. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 21(4), 126-137. <https://doi.org/10.12779/dnd.2022.21.4.126>

- Shine, J. P., Hodgetts, C. J., Postans, M., Lawrence, A. D., & Graham, K. S. (2015). APOE-ε4 selectively modulates posteromedial cortex activity during scene perception and short-term memory in young healthy adults. *Scientific Reports*, 5(1), 16322. <https://doi.org/10.1038/srep16322>
- Shpakivska-Bilan, D., Susi, G., Zhou, D. W., Cabrera, J., Carvajal, B. P., Pereda, E., Lopez, M. E., Bruña, R., Maestu, F., & Jones, S. R. (2025). *High power transient 12-29Hz beta event features as early biomarkers of Alzheimer's Disease conversion: A MEG study* (p. 2024.09.13.24313611). medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2024.09.13.24313611>
- Si, Y., He, R., Jiang, L., Yao, D., Zhang, H., Xu, P., Ma, X., Yu, L., & Li, F. (2023). Differentiating Between Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia Based on the Resting-State Multilayer EEG Network. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 31, 4521-4527. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2023.3329174>
- Sibilano, E., Brunetti, A., Buongiorno, D., Lassi, M., Grippo, A., Bessi, V., Micera, S., Mazzoni, A., & Bevilacqua, V. (2023). An attention-based deep learning approach for the classification of subjective cognitive decline and mild cognitive impairment using resting-state EEG. *Journal of Neural Engineering*, 20(1), 016048. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acb96e>
- Silverberg, N., Elliott, C., Ryan, L., Masliah, E., & Hodes, R. (2018). NIA commentary on the NIA-AA Research Framework: Towards a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 576-578. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.004>
- Silverman, J. M., Li, G., Zaccario, M. L., Smith, C. J., Schmeidler, J., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1994). Patterns of Risk in First-Degree Relatives of Patients With Alzheimer's Disease. *Archives of General Psychiatry*, 51(7), 577-586. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950070069012>
- Simmatís, L. E. R., Russo, E. E., Altug, Y., Murugathas, V., Janevski, J., Oh, D., Chiu, Q., Harmsen, I. E., & Samuel, N. (2024). Towards discovery and implementation of neurophysiologic biomarkers of Alzheimer's disease using entropy methods. *Neuroscience*, 558, 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.08.017>
- Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D., Lu, M., Ardayfio, P., Sparks, J., Wessels, A. M., Shcherbinin, S., Wang, H., Monkul Nery, E. S., Collins, E. C., Solomon, P., Salloway, S., Apostolova, L. G., Hansson, O., Ritchie, C., Brooks, D. A., Mintun, M., Skovronsky, D. M., & TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(6), 512-527. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239>
- Singh, S. P. (2014). Magnetoencephalography: Basic principles. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(Suppl 1), S107. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.128676>
- Smailovic, U., Koenig, T., Käreholt, I., Andersson, T., Kramberger, M. G., Winblad, B., & Jelic, V. (2018). Quantitative EEG power and synchronization correlate with Alzheimer's disease CSF biomarkers. *Neurobiology of Aging*, 63, 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.005>
- Solfrizzi, V., Scafato, E., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Frisardi, V., Vendemiale, G., Baldereschi, M., Crepaldi, G., Di Carlo, A., Galluzzo, L., Gandin, C., Inzitari, D., Maggi, S., Capurso, A., & Panza, F. (2011). Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiology of Aging*, 32(11), 1932-1941. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.012>
- Song, Z., Deng, B., Wang, J., & Wang, R. (2019). Biomarkers for Alzheimer's Disease Defined by a Novel Brain Functional Network Measure. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 66(1), 41-49. <https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2834546>
- Spadone, S., Betti, V., Sestieri, C., Pizzella, V., Corbetta, M., & Della Penna, S. (2021). Spectral signature of attentional reorienting in the human brain. *NeuroImage*, 244, 118616. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118616>
- Sperling, R. A., Dickerson, B. C., Pihlajamäki, M., Vannini, P., LaViolette, P. S., Vitolo, O. V., Hedden, T., Becker, J. A., Rentz, D. M., Selkoe, D. J., & Johnson, K. A. (2010). Functional Alterations in Memory Networks in Early Alzheimer's Disease. *NeuroMolecular Medicine*, 12(1), 27-43. <https://doi.org/10.1007/s12017-009-8109-7>
- Spillantini, M. G., & Goedert, M. (2013). Tau pathology and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, 12(6), 609-622. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70090-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70090-5)
- Spyrou, L., Parra, M., & Escudero, J. (2019). Complex Tensor Factorization With PARAFAC2 for the Estimation of Brain Connectivity From the EEG. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 27(1), 1-12. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2018.2883514>
- Srinivasan, R., Winter, W. R., Ding, J., & Nunez, P. L. (2007). EEG and MEG coherence: Measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *Journal of neuroscience methods*, 166(1), 41-52. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.06.026>
- Stam, C. J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., Montez, T., Verbunt, J. P. A., de Munck, J. C., van Dijk, B. W., Berendse, H. W., & Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 132(1), 213-224. <https://doi.org/10.1093/brain/awn262>
- Stam, C. J., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A. M., Montez, T., Verbunt, J. P. A., de Munck, J. C., van Dijk, B. W., Berendse, H. W., & Scheltens, P. (2006). Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 32(3), 1335-1344. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.033>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178-1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>
- Stam, C. J., van Cappellen van Walsum, A. M., Pijnenburg, Y. A. L., Berendse, H. W., de Munck, J. C., Scheltens, P., & van Dijk, B. W. (2002). Generalized Synchronization of MEG Recordings in Alzheimer's Disease: Evidence for Involvement of the Gamma Band. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(6), 562.
- Stargardt, A., Swaab, D. F., & Bossers, K. (2015). The storm before the quiet: Neuronal hyperactivity and Aβ in the presymptomatic stages of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.014>
- Steen, E., Terry, B. M., J. Rivera, E., Cannon, J. L., Neely, T. R., Tavares, R., Xu, X. J., Wands, J. R., & de la Monte, S. M. (2005). Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's Disease*, 7(1), 63-80. <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-7107>
- Stern, C., & Munn, Z. (2010). Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: A systematic review. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 8(1), 2-17. <https://doi.org/10.1111/j.1744-1609.2010.00150.x>

- Stomrud, E., Hansson, O., Minthon, L., Blennow, K., Rosén, I., & Londos, E. (2010). Slowing of EEG correlates with CSF biomarkers and reduced cognitive speed in elderly with normal cognition over 4 years. *Neurobiology of Aging*, 31(2), 215-223. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.025>
- Stothart, G., Kazanina, N., Näätänen, R., Haworth, J., & Tales, A. (2015). Early Visual Evoked Potentials and Mismatch Negativity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(2), 397-408. <https://doi.org/10.3233/JAD-140930>
- Su, R., Li, X., Li, Z., Han, Y., Cui, W., Xie, P., & Liu, Y. (2021). Constructing biomarker for early diagnosis of aMCI based on combination of multiscale fuzzy entropy and functional brain connectivity. *Biomedical Signal Processing and Control*, 70, 103000. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.103000>
- Suárez-Calvet, M., Morenas-Rodríguez, E., Kleinberger, G., Schlepckow, K., Araque Caballero, M. Á., Franzmeier, N., Capell, A., Fellerer, K., Nuscher, B., Eren, E., Levin, J., Deming, Y., Piccio, L., Karch, C. M., Cruchaga, C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M., Ewers, M., ... for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2019). Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid- β pathology. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0301-5>
- Sun, J., Wang, B., Niu, Y., Tan, Y., Fan, C., Zhang, N., Xue, J., Wei, J., & Xiang, J. (2020). Complexity Analysis of EEG, MEG, and fMRI in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Review. *Entropy*, 22(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/e22020239>
- Sundström, A., Adolfsson, A. N., Nordin, M., & Adolfsson, R. (2020). Loneliness Increases the Risk of All-Cause Dementia and Alzheimer's Disease. *The Journals of Gerontology: Series B*, 75(5), 919-926. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz139>
- Surendranathan, A., Su, L., Mak, E., Passamonti, L., Hong, Y. T., Arnold, R., Vázquez Rodríguez, P., Bevan-Jones, W. R., Brain, S. A. E., Fryer, T. D., Aigbirhio, F. I., Rowe, J. B., & O'Brien, J. T. (2018). Early microglial activation and peripheral inflammation in dementia with Lewy bodies. *Brain*, 141(12), 3415-3427. <https://doi.org/10.1093/brain/awy265>
- Sweeney, M. D., Kisler, K., Montagne, A., Toga, A. W., & Zlokovic, B. V. (2018). The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nature Neuroscience*, 21(10), 1318-1331. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0234-x>
- Sweeney, M. D., Montagne, A., Sagare, A. P., Nation, D. A., Schneider, L. S., Chui, H. C., Harrington, M. G., Pa, J., Law, M., Wang, D. J. J., Jacobs, R. E., Doulal, F. N., Ramirez, J., Black, S. E., Nedergaard, M., Benveniste, H., Dichgans, M., Iadecola, C., Love, S., ... Zlokovic, B. V. (2019). Vascular dysfunction—The disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 15(1), 158-167. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.222>
- Sweeney, M. D., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2018). Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*, 14(3), 133-150. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.188>
- Swerdlow, R. H. (2018). Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1403-1416. <https://doi.org/10.3233/JAD-170585>
- Swerdlow, R. H. (2023). The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis: A Current Overview. *Journal of Alzheimer's Disease*, 92(3), 751-768. <https://doi.org/10.3233/JAD-221286>
- Swerdlow, R. H., Burns, J. M., & Khan, S. M. (2014). The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(8), 1219-1231. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.09.010>
- Swerdlow, R. H., & Khan, S. M. (2004). A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses*, 63(1), 8-20. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2003.12.045>
- Sword, H. (2012). *Stylish academic writing*. Harvard University Press.
- Sydow, A., Van Der Jeugd, A., Zheng, F., Ahmed, T., Balschun, D., Petrova, O., Drexler, D., Zhou, L., Rune, G., Mandelkow, E., D'Hooge, R., Alzheimer, C., & Mandelkow, E.-M. (2011). Tau-Induced Defects in Synaptic Plasticity, Learning, and Memory Are Reversible in Transgenic Mice after Switching Off the Toxic Tau Mutant. *The Journal of Neuroscience*, 31(7), 2511-2525. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5245-10.2011>
- Tahaei, M. S., Jalili, M., & Knyazeva, M. G. (2012). Synchronizability of EEG-Based Functional Networks in Early Alzheimer's Disease. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 20(5), 636-641. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2012.2202127>
- Tahami Monfared, A. A., Byrnes, M. J., White, L. A., & Zhang, Q. (2022). Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurology and Therapy*, 11(2), 553-569. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00338-8>
- Taki, Y., Kinomura, S., Sato, K., Goto, R., Kawashima, R., & Fukuda, H. (2011). A longitudinal study of gray matter volume decline with age and modifying factors. *Neurobiology of Aging*, 32(5), 907-915. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.003>
- Tales, A., & Butler, S. (2006). Visual mismatch negativity highlights abnormal preattentive visual processing in Alzheimer's disease. *NeuroReport*, 17(9), 887. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000223383.42295.f4>
- Tan, H.-R. M., Gross, J., & Uhlhaas, P. J. (2015). MEG—measured auditory steady-state oscillations show high test–retest reliability: A sensor and source-space analysis. *NeuroImage*, 122, 417-426. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.055>
- Tan, H.-R. M., Gross, J., & Uhlhaas, P. J. (2016). MEG sensor and source measures of visually induced gamma-band oscillations are highly reliable. *NeuroImage*, 137, 34-44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.006>
- Tang, W., Wang, Y., Cheng, J., Yao, J., Yao, Y.-Y., Zhou, Q., & Guan, S.-H. (2020). CSF sAPP α and sAPP β levels in Alzheimer's Disease and Multiple Other Neurodegenerative Diseases: A Network Meta-Analysis. *NeuroMolecular Medicine*, 22(1), 45-55. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08561-7>
- Tao, H., & Tian, X. (2005). Coherence Characteristics of Gamma-band EEG during rest and cognitive task in MCI and AD. 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference, 2747-2750. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2005.1617040>
- Tarawneh, H. Y., Mulders, W. H. A. M., Sohrabi, H. R., Martins, R. N., & Jayakody, D. M. P. (2021). Investigating Auditory Electrophysiological Measures of Participants with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Event-Related Potential Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 84(1), 419-448. <https://doi.org/10.3233/JAD-210556>
- Taulu, S., & Simola, J. (2006). Spatiotemporal signal space separation method for rejecting nearby interference in MEG measurements. *Physics in medicine and biology*, 51, 1759-1768. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/7/008>
- Taulu, S., Simola, J., & Kajola, M. (2005). Applications of the signal space separation method. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 53(9), 3359-3372. <https://doi.org/10.1109/TSP.2005.853302>

- Teipel, S. J., Pogarell, O., Meindl, T., Dietrich, O., Sydykova, D., Hunklinger, U., Georgii, B., Mulert, C., Reiser, M. F., Möller, H.-J., & Hampel, H. (2009). Regional networks underlying interhemispheric connectivity: An EEG and DTI study in healthy ageing and amnesic mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping*, 30(7), 2098-2119. <https://doi.org/10.1002/hbm.20652>
- Terry, A. V., & Buccafusco, J. J. (2003). The Cholinergic Hypothesis of Age and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Deficits: Recent Challenges and Their Implications for Novel Drug Development. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3), 821-827. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.041616>
- The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. (2019). Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(6), 553-561. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21442>
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., De Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., Herman, D., Hong, M. S., Dittmer, S. S., Doddrell, D. M., & Toga, A. W. (2003). Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, 23(3), 994-1005. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00994.2003>
- Thomson, R. S., Auduong, P., Miller, A. T., & Gurgel, R. K. (2017). Hearing loss as a risk factor for dementia: A systematic review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 2(2), 69-79. <https://doi.org/10.1002/lio2.65>
- Timothy, L. T., Krishna, B. M., & Nair, U. (2017). Classification of mild cognitive impairment EEG using combined recurrence and cross recurrence quantification analysis. *International Journal of Psychophysiology*, 120, 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.07.006>
- Toledo, J. B., Arnold, S. E., Raible, K., Brettschneider, J., Xie, S. X., Grossman, M., Monsell, S. E., Kukull, W. A., & Trojanowski, J. Q. (2013). Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*, 136(9), 2697-2706. <https://doi.org/10.1093/brain/awt188>
- Torres-Simón, L., Doval, S., Nebreda, A., Llinas, S. J., Marsh, E. B., & Maestú, F. (2022). Understanding brain function in vascular cognitive impairment and dementia with EEG and MEG: A systematic review. *NeuroImage: Clinical*, 35, 103040. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103040>
- Tóth, B., File, B., Boha, R., Kardos, Z., Hidasi, Z., Gaál, Z. A., Csibri, É., Salacz, P., Stam, C. J., & Molnár, M. (2014). EEG network connectivity changes in mild cognitive impairment—Preliminary results. *International Journal of Psychophysiology*, 92(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.02.001>
- Trachtenberg, A. J., Filippini, N., Cheeseman, J., Duff, E. P., Neville, M. J., Ebmeier, K. P., Karpe, F., & Mackay, C. E. (2012). The effects of APOE on brain activity do not simply reflect the risk of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 618.e1-618.e13. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.011>
- Tran, T. A., Mattap, Siti Maisarah, Warren, Narelle, Teng, Jaclyn Hui Jie, Duong, Minh Duc, Hoang, Van Minh, Yasin, Shajahan, & and Mohan, D. (2025). Caregiver burden among dementia caregivers in low-and middle-income countries in Asia: A systematic review. *Aging & Mental Health*, 29(4), 578-590. <https://doi.org/10.1080/13607863.2025.2462110>
- Tran, T. T., Speck, C. L., Pisupati, A., Gallagher, M., & Bakker, A. (2017). Increased hippocampal activation in ApoE-4 carriers and non-carriers with amnesic mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*, 13, 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.002>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467-473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Tronarp, F., Subramaniam, N. P., Särkkä, S., & Parkkonen, L. (2018). Tracking of dynamic functional connectivity from MEG data with Kalman filtering. *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 1003-1006. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2018.8512456>
- Tuladhar, A. M., Huurne, N. ter, Schoffelen, J.-M., Maris, E., Oostenveld, R., & Jensen, O. (2007). Parieto-occipital sources account for the increase in alpha activity with working memory load. *Human Brain Mapping*, 28(8), 785-792. <https://doi.org/10.1002/hbm.20306>
- Tyrer, A., Gilbert, J. R., Adams, S., Stiles, A. B., Bankole, A. O., Gilchrist, I. D., & Moran, R. J. (2020). Lateralized memory circuit dropout in Alzheimer's disease patients. *Brain Communications*, 2(2), fcaa212. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa212>
- Tzimourta, K. D., Christou, V., Tzallas, A. T., Giannakeas, N., Astrakas, L. G., Angelidis, P., Tsalikakis, D., & Tsiouras, M. G. (2021). Machine Learning Algorithms and Statistical Approaches for Alzheimer's Disease Analysis Based on Resting-State EEG Recordings: A Systematic Review. *International Journal of Neural Systems*, 31(05), 2130002. <https://doi.org/10.1142/S0129065721300023>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, 15(1), 273-289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Uhlhaas, P. J., Liddle, P., Linden, D. E. J., Nobre, A. C., Singh, K. D., & Gross, J. (2017). Magnetoencephalography as a Tool in Psychiatric Research: Current Status and Perspective. *Biological Psychiatry*, 2(3), 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.01.005>
- Ulbl, J., & Rakusa, M. (2023). The Importance of Subjective Cognitive Decline Recognition and the Potential of Molecular and Neurophysiological Biomarkers—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/ijms24120158>
- Ulland, T. K., & Colonna, M. (2018). TREM2—A key player in microglial biology and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 14(11), 667-675. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0072-1>
- Ulrich, R., & Miller, J. (2001). Using the jackknife-based scoring method for measuring LRP onset effects in factorial designs. *Psychophysiology*, 38(5), 816-827. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3850816>
- United Nations. (2002). *Political Declaration and Madrid International Plan of Action on Ageing, second World Assembly on Ageing, Madrid, Spain, 8–12 April 2002*. United Nations. <https://www.un.org/development/desa/ageing/madrid-plan-of-action-and-its-implementation.html>
- United Nations. (2015). *Transforming our world: The 2030 Agenda for Sustainable Development*. United Nations. <https://sdgs.un.org/2030agenda>
- United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Division. (2024). *World Population Prospects 2024, Online Edition [Dataset]*. <https://www.un.org/development/desa/pd/content/world-population-prospects-2024-dataset>

- Valotassiou, V., Malamitsi, J., Papatriantafyllou, J., Dardiotis, E., Tsougos, I., Psimadas, D., Alexiou, S., Hadjigeorgiou, G., & Georgoulas, P. (2018). SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease. *Annals of Nuclear Medicine*, 32(9), 583-593. <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1292-6>
- van de Kreeke, J. A., Nguyen, H.-T., den Haan, J., Konijnenberg, E., Tomassen, J., den Braber, A., ten Kate, M., Collij, L., Yaqub, M., van Berckel, B., Lammertsma, A. A., Boomsma, D. I., Tan, H. S., Verbraak, F. D., & Visser, P. J. (2019). Retinal layer thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmologica*, 97(8), 798-804. <https://doi.org/10.1111/aos.14121>
- van der Hiele, K., Vein, A. A., Kramer, C. G. S., Reijntjes, R. H. A. M., van Buchem, M. A., Westendorp, R. G. J., Bollen, E. L. E. M., van Dijk, J. G., & Middelkoop, H. A. M. (2007). Memory activation enhances EEG abnormality in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 28(1), 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.11.006>
- van der Hiele, K., Vein, A. A., Reijntjes, R. H. A. M., Westendorp, R. G. J., Bollen, E. L. E. M., van Buchem, M. A., van Dijk, J. G., & Middelkoop, H. A. M. (2007). EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clinical Neurophysiology*, 118(9), 1931-1939. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.070>
- van Deursen, J. A., Vuurman, E. F. P. M., Verhey, F. R. J., van Kranen-Mastenbroek, V. H. J. M., & Riedel, W. J. (2008). Increased EEG gamma band activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neural Transmission*, 115(9), 1301-1311. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0083-y>
- van Ede, F., Jensen, O., & Maris, E. (2017). Supramodal Theta, Gamma, and Sustained Fields Predict Modality-specific Modulations of Alpha and Beta Oscillations during Visual and Tactile Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(8), 1455-1472. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01129
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(9), 867-880. <https://doi.org/10.1109/10.623056>
- Vanneste, S., Luckey, A., McLeod, S. L., Robertson, I. H., & To, W. T. (2021). Impaired posterior cingulate cortex–parahippocampus connectivity is associated with episodic memory retrieval problems in amnesic mild cognitive impairment. *European Journal of Neuroscience*, 53(9), 3125-3141. <https://doi.org/10.1111/ejn.15189>
- Vicchietti, M. L., Ramos, F. M., Betting, L. E., & Campanharo, A. S. L. O. (2023). Computational methods of EEG signals analysis for Alzheimer's disease classification. *Scientific Reports*, 13(1), 8184. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32664-8>
- Vijg, J., Dong, X., Milholland, B., & Zhang, L. (2017). Genome instability: A conserved mechanism of ageing? *Essays in biochemistry*, 61(3), 305-315. <https://doi.org/10.1042/EBC20160082>
- Vogt, N. M., Kerby, R. L., Dill-McFarland, K. A., Harding, S. J., Merluzzi, A. P., Johnson, S. C., Carlsson, C. M., Asthana, S., Zetterberg, H., Blennow, K., Bendlin, B. B., & Rey, F. E. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 7(1), 13537. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13601-y>
- Vysata, O., Kukal, J., Prochazka, A., Pazdera, L., & Valis, M. (2012). Age-Related Changes in the Energy and Spectral Composition of EEG. *Neurophysiology*, 44(1), 63-67. <https://doi.org/10.1007/s11062-012-9268-y>
- Vyšata, O., Vališ, M., Procházka, A., Rusina, R., & Pazdera, L. (2015). Linear and Nonlinear EEG Synchronization in Alzheimer's Disease. *Neurophysiology*, 47(1), 46-52. <https://doi.org/10.1007/s11062-015-9496-z>
- Walker, K. A., Le Page, L. M., Terrando, N., Duggan, M. R., Heneka, M. T., & Bettcher, B. M. (2023). The role of peripheral inflammatory insults in Alzheimer's disease: A review and research roadmap. *Molecular Neurodegeneration*, 18(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00627-2>
- Wallace, D. C. (2005). A Mitochondrial Paradigm of Metabolic and Degenerative Diseases, Aging, and Cancer: A Dawn for Evolutionary Medicine. *Annual review of genetics*, 39, 359. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.39.110304.095751>
- Wang, A. Y., Hu, H. Y., Ou, Y. N., Wang, Z. T., Ma, Y. H., Tan, L., & Yu, J.-T. (2023). Socioeconomic Status and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 39 Prospective Studies. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 10(1), 83-94. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.81>
- Wang, C., & Holtzman, D. M. (2020). Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: Role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology*, 45(1), 104-120. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0478-5>
- Wang, C., Xu, T., Yu, W., Li, T., Han, H., Zhang, M., & Tao, M. (2022). Early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment based on electroencephalography: From the perspective of event related potentials and deep learning. *International Journal of Psychophysiology*, 182, 182-189. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.10.010>
- Wang, H.-K., Lin, S.-H., Sung, P.-S., Wu, M.-H., Hung, K.-W., Wang, L.-C., Huang, C.-Y., Lu, K., Chen, H.-J., & Tsai, K.-J. (2012). Population based study on patients with traumatic brain injury suggests increased risk of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(11), 1080-1085. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302633>
- Wang, J., Fang, Y., Wang, X., Yang, H., Yu, X., & Wang, H. (2017). Enhanced Gamma Activity and Cross-Frequency Interaction of Resting-State Electroencephalographic Oscillations in Patients with Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00243>
- Wang, P., Zhang, X., Liu, Y., Liu, S., Zhou, B., Zhang, Z., Yao, H., Zhang, X., & Jiang, T. (2013). Perceptual and response interference in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology*, 124(12), 2389-2396. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.014>
- Wang, R., Wang, J., Yu, H., Wei, X., Yang, C., & Deng, B. (2014). Decreased coherence and functional connectivity of electroencephalograph in Alzheimer's disease. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 24(3), 033136. <https://doi.org/10.1063/1.4896095>
- Wang, R., Wang, J., Yu, H., Wei, X., Yang, C., & Deng, B. (2015). Power spectral density and coherence analysis of Alzheimer's EEG. *Cognitive Neurodynamics*, 9(3), 291-304. <https://doi.org/10.1007/s11571-014-9325-x>
- Wang, W., Zhao, F., Ma, X., Perry, G., & Zhu, X. (2020). Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: Recent advances. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00376-6>
- Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 22-35. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>
- Waninger, S., Berka, C., Meghdadi, A., Karic, M. S., Stevens, K., Aguero, C., Sitnikova, T., Salat, D. H., & Verma, A. (2018). Event-related potentials during sustained attention and memory tasks: Utility as biomarkers for mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 452-460. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.05.007>
- Wardlaw, J. M., Smith, C., & Dichgans, M. (2019). Small vessel disease: Mechanisms and clinical implications. *The Lancet Neurology*, 18(7), 684-696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)

- Wardlaw, J. M., Smith, E. E., Biessels, G. J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., Lindley, R. I., O'Brien, J. T., Barkhof, F., Benavente, O. R., Black, S. E., Brayne, C., Breteler, M., Chabriat, H., DeCarli, C., de Leeuw, F.-E., Doubal, F., Duering, M., Fox, N. C., ... Dichgans, M. (2013). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurology*, 12(8), 822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- Wen, D., Xue, Q., Lu, C., Guan, X., Wang, Y., & Li, X. (2014). A global coupling index of multivariate neural series with application to the evaluation of mild cognitive impairment. *Neural Networks*, 56, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2014.03.001>
- Wen, H., & Liu, Z. (2016). Separating Fractal and Oscillatory Components in the Power Spectrum of Neurophysiological Signal. *Brain Topography*, 29(1), 13-26. <https://doi.org/10.1007/s10548-015-0448-0>
- Wianda, E., & Ross, B. (2019). The roles of alpha oscillation in working memory retention. *Brain and Behavior*, 9(4), e01263. <https://doi.org/10.1002/brb3.1263>
- Wijaya, A., Setiawan, N. A., Ahmad, A. H., Zakaria, R., & Othman, Z. (2023). Electroencephalography and mild cognitive impairment research: A scoping review and bibliometric analysis (ScoRBA). *AIMS Neuroscience*, 10(2), 154-171. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2023012>
- World Health Organization. (1998). *The World health report: 1998: Life in the 21st century: a vision for all: report of the Director-General*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/42065>
- World Health Organization. (2015). *World report on ageing and health*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042>
- World Health Organization. (2017). *Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/259615>
- World Health Organization. (2020). *Decade of Healthy Ageing: Plan of Action*. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/decade-of-healthy-ageing-plan-of-action>
- World Health Organization. (2024a). *Global health estimates: Leading causes of DALYs* [CSV]. The Global Health Observatory. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>
- World Health Organization. (2024b). *Healthy life expectancy (HALE) at birth (years)* [CSV]. The Global Health Observatory. <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/gho-ghe-hale-healthy-life-expectancy-at-birth>
- Wu, S. Z., Masurkar, A. V., & Balcer, L. J. (2020). Afferent and Efferent Visual Markers of Alzheimer's Disease: A Review and Update in Early Stage Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.572337>
- Xia, W., Zhang, R., Zhang, X., & Usman, M. (2023). A novel method for diagnosing Alzheimer's disease using deep pyramid CNN based on EEG signals. *Heliyon*, 9(4). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14858>
- Xu, P., Xiong, X. C., Xue, Q., Tian, Y., Peng, Y., Zhang, R., Li, P. Y., Wang, Y. P., & Yao, D. Z. (2014). Recognizing mild cognitive impairment based on network connectivity analysis of resting EEG with zero reference. *Physiological Measurement*, 35(7), 1279. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/7/1279>
- Yakubov, B., Das, S., Zomorodi, R., Blumberger, D. M., Enticott, P. G., Kirkovski, M., Rajji, T. K., & Desarkar, P. (2022). Cross-frequency coupling in psychiatric disorders: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 138, 104690. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104690>
- Yamasaki, T., Goto, Y., Ohyagi, Y., Monji, A., Munetsuna, S., Minohara, M., Minohara, K., Kira, J., Kanba, S., & Tobimatsu, S. (2012). Selective Impairment of Optic Flow Perception in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Evidence From Event-Related Potentials. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(3), 695-708. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110167>
- Yamasaki, T., Horie, S., Ohyagi, Y., Tanaka, E., Nakamura, N., Goto, Y., Kanba, S., Kira, J., & Tobimatsu, S. (2016). A Potential VEP Biomarker for Mild Cognitive Impairment: Evidence from Selective Visual Deficit of Higher-Level Dorsal Pathway. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(2), 661-676. <https://doi.org/10.3233/JAD-150939>
- Yan, Y., Zhao, A., Ying, W., Qiu, Y., Ding, Y., Wang, Y., Xu, W., & Deng, Y. (2021). Functional Connectivity Alterations Based on the Weighted Phase Lag Index: An Exploratory Electroencephalography Study on Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 18(6), 513-522. <https://doi.org/10.2174/1567205018666211001110824>
- Yener, G. G., Güntekin, B., Öñiz, A., & Başar, E. (2007). Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. *International Journal of Psychophysiology*, 64(1), 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.07.006>
- Youssef, N., Xiao, S., Liu, M., Lian, H., Li, R., Chen, X., Zhang, W., Zheng, X., Li, Y., & Li, Y. (2021). Functional Brain Networks in Mild Cognitive Impairment Based on Resting Electroencephalography Signals. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fncom.2021.698386>
- Yu, H., Lei, X., Song, Z., Wang, J., Wei, X., & Yu, B. (2018). Functional brain connectivity in Alzheimer's disease: An EEG study based on permutation disalignment index. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 506, 1093-1103. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2018.05.009>
- Zacharias, N., Sielużycki, C., Kordecki, W., König, R., & Heil, P. (2011). The M100 component of evoked magnetic fields differs by scaling factors: Implications for signal averaging. *Psychophysiology*, 48(8), 1069-1082. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01183.x>
- Zetterberg, H. (2017). Review: Tau in biofluids – relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 43(3), 194-199. <https://doi.org/10.1111/nan.12378>
- Zhang, H., Zhou, Q.-Q., Chen, H., Hu, X.-Q., Li, W.-G., Bai, Y., Han, J.-X., Wang, Y., Liang, Z.-H., Chen, D., Cong, F.-Y., Yan, J.-Q., & Li, X.-L. (2023). The applied principles of EEG analysis methods in neuroscience and clinical neurology. *Military Medical Research*, 10, 67. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00502-7>
- Zhang, P., Kishimoto, Y., Grammatikakis, I., Gottimukkala, K., Cutler, R. G., Zhang, S., Abdelmohsen, K., Bohr, V. A., Misra Sen, J., Gorospe, M., & Mattson, M. P. (2019). Senolytic therapy alleviates Aβ-associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Nature Neuroscience*, 22(5), 719-728. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0372-9>
- Zhang, X., Ren, H., Pei, Z., Lian, C., Su, X., Lan, X., Chen, C., Lei, Y., Li, B., & Guo, Y. (2022). Dual-targeted repetitive transcranial magnetic stimulation modulates brain functional network connectivity to improve cognition in mild cognitive impairment patients. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1066290>
- Zhang, X., Wang, J., Zhang, Z., & Ye, K. (2024). Tau in neurodegenerative diseases: Molecular mechanisms, biomarkers, and therapeutic strategies. *Translational Neurodegeneration*, 13(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s40035-024-00429-6>
- Zhao, N., & Liu, Q. (2025). Dissociating the roles of alpha oscillation sub-bands in visual working memory. *NeuroImage*, 307, 121028. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2025.121028>

- Zhao, Y., Zhao, Y., Durongbhan, P., Chen, L., Liu, J., Billings, S. A., Zis, P., Unwin, Z. C., De Marco, M., Venneri, A., Blackburn, D. J., & Sarrianni, P. G. (2020). Imaging of Nonlinear and Dynamic Functional Brain Connectivity Based on EEG Recordings With the Application on the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 39(5), 1571-1581. <https://doi.org/10.1109/TMI.2019.2953584>
- Zheng, L., Jiang, Z., & Yu, E. (2007). Alpha spectral power and coherence in the patients with mild cognitive impairment during a three-level working memory task. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 8(8), 584-592. <https://doi.org/10.1631/jzus.2007.B0584>
- Zheng, X., Wang, B., Liu, H., Wu, W., Sun, J., Fang, W., Jiang, R., Hu, Y., Jin, C., Wei, X., & Chen, S. S.-C. (2023). Diagnosis of Alzheimer's disease via resting-state EEG: Integration of spectrum, complexity, and synchronization signal features. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1288295>
- Zheng, Z., Zhao, X., Cui, X., Liu, X., Zhu, X., Jiang, Y., & Li, J. (2023). Subtle Pathophysiological Changes in Working Memory-Related Potentials and Intrinsic Theta Power in Community-Dwelling Older Adults With Subjective Cognitive Decline. *Innovation in Aging*, 7(2), igad004. <https://doi.org/10.1093/geroni/igad004>
- Zhu, J.-D., Huang, C.-W., Chang, H.-I., Tsai, S.-J., Huang, S.-H., Hsu, S.-W., Lee, C.-C., Chen, H.-J., Chang, C.-C., & Yang, A. C. (2022). Functional MRI and ApoE4 genotype for predicting cognitive decline in amyloid-positive individuals. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 15, 17562864221138154. <https://doi.org/10.1177/17562864221138154>
- Zimmerman, B., Rypma, B., Gratton, G., & Fabiani, M. (2021). Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. *Psychophysiology*, 58(7), e13796. <https://doi.org/10.1111/psyp.13796>
- Zúñiga, M. A., Acero-González, Á., Restrepo-Castro, J. C., Uribe-Laverde, M. Á., Botero-Rosas, D. A., Ferreras, B. I., Molina-Borda, M. C., & Villa-Reyes, M. P. (2024). Is EEG Entropy a Useful Measure for Alzheimer's Disease? *Actas Españolas de Psiquiatría*, 52(3), 347-364. <https://doi.org/10.62641/aep.v52i3.1632>